

Aus dem Kantonal Aargauischen Kinderspital
(Chefarzt: P. D. Dr. Th. Baumann)

**Klinische Studie
über 36 Fälle von Mucoviscidosis
der Jahre 1945 -1955
des Kinderspitals Aarau**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
RICHARD VOEGELI
von Herbligen (Bern)

BASEL 1957

Buchdruckerei Kohlhepp, Neu-Allschwil

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt im Auftrag von
P.-D. Dr. med. Th. Baumann.

Tag der Promotion: 8. März 1957

Aus dem Kantonal Aargauischen Kinderspital
(Chefarzt: P. D. Dr. Th. Baumann)

Klinische Studie über 36 Fälle von Mucoviscidosis der Jahre 1945 - 1955 des Kinderspitals Aarau

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
RICHARD VOEGELI
von Herbligen (Bern)



BASEL 1957

Buchdruckerei Kohlhepp, Neu-Allschwil

Inhaltsverzeichnis

<i>Einleitung</i>	3
1. <i>Uebersicht über das eigene Krankengut (Tab. 3)</i>	7
2. <i>Meconium – Ileus (Tab. 3)</i>	9
3. <i>Vorwiegend pulmonale Formen mit äußerst kurzer Latenzzeit (Tab. 3)</i> . .	13
4. <i>Vorwiegend intestinale Formen mit dyspeptischen Störungen seit der Geburt (Tab. 3)</i>	17
5. <i>Mischformen (Tab. 3)</i>	20
6. <i>Symptomatologie</i>	21
7. <i>Pathologische Anatomie</i>	37
8. <i>Die Mucoviscidosis als familiäre Erkrankung</i>	38
9. <i>Diagnose und Differentialdiagnose</i>	47
10. <i>Therapie</i>	50
<i>Zusammenfassung</i>	52
<i>Literaturverzeichnis</i>	55

Einleitung

Das seit Jahren vielbeachtete Krankheitsbild der familiären congenitalen cystischen Pankreasfibrose mit Bronchiektasien (Mucoviscidosis) (Mc.) läßt sich heute in allen seinen wichtigsten Erscheinungsformen erfassen. Insbesondere das Problem der Pathogenese, aber auch dasjenige der Aetiologie harrt allerdings immer noch der endgültigen Lösung.

Die historische Entwicklung der Kenntnisse der Mucoviscidosis kann in 4 Etappen eingeteilt werden.

In der 1. Etappe steht die frühkindliche Pankreasinsuffizienz in Form von Durchfällen und Fettstühlen ganz im Vordergrund der Betrachtungen. Sie wurde als „kongenitale Steatorrhoe“ beschrieben, welche häufig familiären Charakter zeigte. Eine 1905 von Landsteiner zuerst pathologisch-anatomisch festgestellte cystische Pankreasfibrose bei einem Neugeborenen darf als historische Grundlage für spätere Erkenntnisse gelten.

Es berichten später Passini 1919 (über 2 sehr früh verstorbene Säuglinge bei denen sich ein Cystenpankreas fand), Burghard 1925, Soeckenik und Thoenes 1927 (2 Geschwister mit ausführlichen Bilanzuntersuchungen), Fanconi 1928 (über Kinder mit abnorm frühzeitig beginnender Coeliakie), Liepmann und Hofmann 1930 (erstmalige Fermentuntersuchungen bei einem 20 Monate alten Kinde ergeben vollständiges Fehlen von Trypsin und Lipase), Biedermann 1930, Siewe 1932 und Anke 1935.

In der 2. Etappe wird das Krankheitsbild bereits erweitert geschildert in dem zu den typischen Veränderungen des Pankreas mit den begleitenden Darmstörungen, die Veränderungen der Bronchien, kongenitale Bronchiektasien mit Lungensymptomen einbezogen werden. Knauer hat 1935 anhand von 2 Fällen aus dem Kinderspital Zürich erstmals die Kombination von Pankreasfibrose und Bronchiektasien eingehend beschrieben und anschließend haben Fanconi, Uehlinger und Knauer im Hinblick auf dieselben Fälle dem Syndrom als nosologische Einheit Nachdruck verliehen unter der Bezeichnung „Pankreasfibrose mit Bronchiektasien familiären Ursprungs“.

Unabhängig von diesen Autoren veröffentlichte 1938 Dorothy Andersen die erste zusammenfassende und grundlegende Darstellung der Symptomatologie und pathologischen Anatomie (22 eigene und 27 Fälle der Literatur). Die Autorin trennt dabei das Krankheitsbild von der primären Coeliakie ab, ordnet mehrere Fälle von Meconiumileus der Mc. zu, weist kurz auf die Bedeutung der Bronchiektasien und die Familiarität des Leidens hin und befaßt sich bereits ausführlich mit der Pathogenese.

In der Folgezeit ist eine ganze Reihe systematischer Arbeiten erschienen, durch welche das Verständnis für die eigentümliche Krankheit ständig gewachsen ist. Aus unserer Klinik wurde das Krankheitsbild 1946 beschrieben (*Baumann*).

Das Rüstzeug der Klinik zur Erfassung der Pankreaserkrankung hatte durch den Ausbau der Duodenalsaftanalyse bei Säuglingen und Kleinkindern eine wertvolle Bereicherung erhalten (*Hess* 1912), *Davison*, *Stroe* und *Théodorini*, *Freudenberg*, *Klumpp* und *Neale*, *Benoit*, *Tiling*, *Siewe*, *Andersen* u. a.). *Müller* erachtete die Analyse des Duodenalsaftes als einzige zuverlässige Methode zur Unterscheidung der schweren Pankreasinsuffizienz vom Herterschen Infantilismus. *Andersen* gab 1942 eine inskünftig wegleitende und kritische Darstellung der verfeinerten Differentialdiagnose mittels Fermentuntersuchungen.

Menton und *Middleton* weisen 1943 in ihrem Bericht über 18 Fälle auf die zunehmende Häufigkeit der Pankreasfibrose hin, wobei sich die Autoren auf die Ergebnisse der routinemäßigen Pankreasuntersuchungen bei den Autopsien (1926 bis 1943) im Childrens Hospital Pittsburgh stützen. Entsprechende Feststellungen wurden von *Blackfan* und *May* bekanntgegeben.

Die chronische Lungenerkrankung und die Bronchiektasien als wesentlicher Bestandteil des Leidens kamen in der Monographie von *Wissler* und *Zollinger* (1945) voll zur Geltung. Anhand von 37 Fällen aus dem Zürcher Kinderspital weisen die Verfasser u. a. auf die Mannigfaltigkeit der Verlaufsformen, die infauste Prognose und im Anschluß an *Fanconi* und *Botszstein* auf die familiäre Häufung hin. Die eingehenden pathologisch-anatomischen Studien *Zollingers* gaben Anlaß, den schon eingebürgerten Namen cystische Pankreasfibrose durch die Bezeichnung „Pankreatitis chronica fibrosa cystica“ zu ergänzen.

In der 3. Etappe wird das Krankheitsbild als eine generalisierte Erkrankung aufgefaßt. *Farber* (1946) deckt die gleichen histopathologischen Veränderungen, wie sie sich im exkretorischen Teil des Pankreas finden, in allen Schleim produzierenden Drüsen, die aus dem foetalen, entodermalen Rohr hervorgegangen sind auf. So sind cystische Veränderungen der Acini auch in den Kopfspeicheldrüsen, den Schleimhautdrüsen des Oesophagus, des Duodenums, des Jejunums, der Gallenblase und des Bronchialbaumes nachgewiesen worden. Nach *Farber* produzieren die Schleimzellen all dieser Organe ein pathologisch-visköses Sekret, welches als das primum movens dieser histopathologischen Veränderungen zu betrachten ist. Er bezeichnet deshalb die Krankheit unter dem Namen „*Mucoviscidosis*“.

Glanzmann, in Zusammenarbeit mit *Riniker*, prägte 1946 den Begriff Dysporia entero-broncho-pancreatica in der Ansicht, daß entsprechend den Vorgängen beim Meconiumileus, im exokrinen Teil des Pankreas sowie im Bronchialbaum Sekretionsanomalien bzw. abnorm beschaffene, für die ungehinderte Passage ungeeignete Ausscheidungen pathogenetisch wirksam seien. Auch *Blackfan* und *May*, sowie *Zuelzer* und *Newton* haben die enterale sowie die bronchiale Manifestation auf eine Sekretionsanomalie in diesen Organen zurückgeführt.

Auch nach *Bodian* (1946, 1953) liegt eine generelle abnorme Anlage der Schleim produzierenden Zellen des gesamten Organismus vor. Nach diesem Autor treten die klinisch erfaßbaren Störungen zuerst im Respirationstrakt und im Digestionsapparat in Erscheinung, weil dort die schleimbildenden Zellen zahlenmäßig überwiegen.

Bodian weist anhand pathologisch-anatomischer Untersuchungen auch darauf hin, daß die Drüsenfunktion in den Organsystemen ungleichmäßig gestört sei, wodurch die bekannten klinischen Variationen der Erkrankung ihre Erklärung fänden.

Werthemann und Mitarbeiter (1951) zeigen in pathologisch-anatomischen Untersuchungen, wie früher schon amerikanische Autoren, daß sich auch in der Leber resp. im Ductus choledochus und im Ductus hepaticus Aufsplitterungen und cystische Erweiterungen finden.

In der 4. Etappe letztendlich konnte *di Sant'Agnese* zeigen, daß nicht nur die Schleim produzierenden Zellen, resp. Drüsen, sondern auch die Schweißdrüsen und die Speicheldrüsen in ihrer Funktion gestört sind, ohne daß bis jetzt das histopathologische Substrat gefunden werden konnte (*Shwachman*).

Kessler und Andersen beobachteten 1951 während großer Hitze bei Patienten mit Mucoviscidosis das Auftreten eines schweren Syndroms von Dehydratation, Brechen, Fieber und Coma bei vermehrtem Schweißverlust. Sant'Agnese und Mitarbeiter konnten dann 1953 zeigen, daß der Kalium- und Natriumgehalt des Schweißes und Speichels bei den Mucoviscidosen vielfach pathologisch stark erhöht ist.

Auch Prader und Gautier, Bodian und anderen Autoren gelang diese Feststellung. Dieselben amerikanischen Autoren haben diese Anomalien des erhöhten Elektrolytgehaltes auch bei Familiengliedern von Mucoviscidosis-Patienten feststellen können, die sonst keine manifesten Krankheitssymptome der Mucoviscidosis zeigten.

In der Frage der Aetiologie hat bis heute keine der im Laufe der Forschung aufgestellten Hypothesen endgültige Beweiskraft erhalten: Primäre Avitaminose (Andersen), intrauterine Infektion (Brody), intrauterin wirksame, von der Mutter ausgehende, unbekannte Noxe (Wissler und Zollinger u. a.), Rhesus-Inkompatibilität oder ähnliche Antigen-Antikörperreaktion (Glanzmann).

Die nun auch von Andersen und Hodges vertretene und von vielen anderen Autoren diskutierte Ansicht, es liege ein rezessiv vererbbares Leiden vor, ist von Lowe, May und Reed anhand eines großen Krankengutes (137 Fälle) systematisch unterbaut worden. Schon Rauch et al. sprachen von einer congenitalen Anomalie des Pankreas und der Lungen, die durch einen gemeinsamen aetiologischen Faktor bedingt sei. Bei der Auswertung annähernd aller in den U. S. A. zwischen 1945 und 1949 beobachteten Fällen von Mc. kamen Godman und Reed zum Schluß, daß es sich bei der Mc. um ein einfach rezessives Erbleiden mit voller Penetranz handle, wobei homozygote Patienten im Kindesalter oder noch vor Beginn der Fortpflanzungsperiode sterben.

Lowe et al. und Bodian kommen ebenfalls zum Schlusse, daß der Erbcharakter statistisch bewiesen ist. Die Häufigkeit der Erkrankung dürfte zwischen 1:100 und 1:10 000 liegen. Wenn Krankheitsträger gegenseitig heiraten, steigt die Frequenz auf 1:50 bis 1:15, und wenn in einer Familie ein Kind an Mucoviscidosis erkrankt, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Krankheit sich bei einem zweiten Kinde wiederholt 1:4 (Reed bei Lowe).

Was uns selber weiterhin für das Vorliegen eines Erbleidens wichtig scheint, ist die nicht ganz seltene Koppelung der Mucoviscidosis mit weiteren angeborenen Mißbildungen, wie Gallengangsatesien, Stenose und Atresie des Darmes, Cystenniere, Agenesie einer Niere, Flimmerepithelcysten der Leber u. a. m. Es fragt sich hier, ob ein und dasselbe pathologische Gen andere Gene pathologisch influenziert (pleiotropher Effekt) oder ob verschiedene Gene pathologisch angelegt sind. Fernerhin dürfte das gelegentlich gehäufte Auftreten von Fehlbildungen verschiedener Art unter Geschwistern und in der Ascendenz der Familien sowie der oben erwähnte Befund eines erhöhten Elektrolytgehaltes bei sonst völlig gesunden Eltern und Geschwistern auf die Mucoviscidosis als ein rezessives Erbleiden hinweisen.

Nach der Theorie von Farber und Bodian besteht die Erkrankung in einer erblichen Uebertragung einer intrazellulären Enzymstörung, welche zu einer Sekretionsanomalie der betroffenen Zellen resp. Drüsen führt. Das pathologisch zähe Sekret führt zu zunehmender Obstruktion der Ausführungsgänge der Drüsen (Pankreas, ev. Leber, Darmzellen etc.) und der Bronchien. Dies führt einerseits zur cystischen Degeneration der Ausführungsgänge des Pankreas und zum Eindringen der Fermente in das exkretorische Pankreasgewebe mit konsekutiver, progressiver Zerstörung dieser Gewebe mit fibröser und fettiger Degeneration, wobei die Langerhansschen Inseln meist ausgenommen sind. Andererseits

spielt sich ein gleicher progressiver Prozeß in den Bronchien ab mit distaler, meist cylindrischer und weniger oft sackförmiger Erweiterung, in welchen Ektasien sich dann leicht die Sekundärinfekte aufpfropfen mit dem ganzen vielschichtigen Spektrum der Lungenerkrankungen der Mucoviscidosis.

Der Grund für die erhöhte Viskosität der Sekrete ist noch nicht klar. *Buchanan* und *Rapoport* haben 1952 angenommen, daß der Meconium-Ileus entstehe, weil an Stelle von Mucopolysacchariden Mucoproteine sezerniert werden. *Andersen* und *Freemann* konnten 1956 dagegen durch Duodenalsondierungen feststellen, daß bei Mucoviscidosis und Gesunden die Schleimzusammensetzung identisch ist, und daß wahrscheinlich nur ein Gradunterschied in der Polymerisation die Differenz der Viskosität erklärt.

In der *Therapie* sind zweifelsohne Erfolge erzielt worden (s. bei *Andersen*), doch sind die Resultate recht unterschiedlich.

Nach unserer Auffassung müssen die Pankreasfibrosen sehr vollwertig ernährt werden, wobei insbesondere Gewicht auf eine *hohe Eiweiß- und genügende Fettzufuhr* gelegt werden muß, deren Verdaulichkeit durch hohe Dosen von Pankreasfermenten unterstützt werden muß.

Die Substitutionstherapie der fehlenden Pankreasfermente steht für die intestinalen Symptome ganz im Vordergrund. Die Pankreasfermente müssen jeder Mahlzeit in hohen Dosen zugefügt werden. Voraussetzung für den Therapieerfolg sind natürlich Präparate mit hoher Fermentaktivität.

Wichtig ist nach verschiedenen Erfahrungen (*Bodian, Baumann*), daß prophylaktisch gegen die von den *Bronchiektasien* ausgehenden komplizierenden *Entzündungen* täglich ein Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum gegeben wird (wir verabfolgen je nach Alter 50 bis 100 mg Aureomycin pro die über Monate und Jahre). Kommt es zu Exacerbationen (schwere Bronchitis, Pneumonie), so muß mit obligater antibiotischer Therapie vorgegangen werden.

Die Früherfassung der betroffenen Säuglinge und die sofortige Einleitung der oben erwähnten adäquaten Therapie ist für den weiteren Verlauf bedeutungsvoll. Die *Prognose quoad vitam* hat sich in der Ära der Antibiotica erheblich gebessert, doch ist die Streckenprognose weitgehend von den pulmonalen Veränderungen abhängig und bleibt trotz diätetischen Maßnahmen, Substitutionstherapie mit Pankreasfermenten und Antibiotica vorläufig infaust, d. h. das Leben kann wohl um einige Monate oder Jahre verlängert werden, aber die deletäre Krankheitsanlage wird über kurz oder lang zum Tode an pulmonalen Komplikationen führen, weil wir einstweilen die für die Lebensprognose ganz im Vordergrund stehende Mucoviscidosis des Bronchialsekretes mit ihren im Laufe des Lebens zunehmenden deletären Folgen noch nicht zu beheben vermögen.

1. Uebersicht über das eigene Krankengut (Tab. 3)

Im Kinderspital Aarau kamen in den Jahren 1945 bis 1955 insgesamt 36 Fälle von Mucoviscidosis zur Beobachtung; dazu kommen noch 9 Geschwister mit anamnestisch wahrscheinlicher Mucoviscidosis, die aber klinisch nicht untersucht wurden.

Sie stammen aus 28 Familien mit total 84 Kindern, wobei 8 Totgeburten und 4 Aborte nicht eingerechnet sind. Bei allen 36 sicher erkrankten Kindern ist die Diagnose *klinisch* gestellt worden. Von den 36 Patienten sind 28 gestorben, wobei in 24 Fällen eine Autopsie hat vorgenommen werden können. Im Oktober 1955 ist von den 8 noch lebenden Kindern das jüngste 7 Monate alt, 6 Kinder haben das 2. Lebensjahr überschritten und das älteste Kind ist über 7 Jahre alt.

In Tabelle 1, welche eine Uebersicht über das Krankengut vermittelt, sind auch die anhand eingehender Familienanamnesen wahrscheinlichen Geschwisterfälle berücksichtigt.

Tabelle 1: Uebersicht über das Krankengut 1954—Oktober 1955

Klinisch beobachtete Pat. mit Mc.	36
Pat. mit Meconiumileus bei Mc.	3
Pat. mit Mc. und weniger als 6 Monaten Lebensdauer (excl. 3 Fälle von Meconiumileus)	17
Pat. mit Mc. und 6–24 Monaten Lebensdauer	10
Pat. mit Mc. und mehr als 24 Monaten Lebensdauer	6
Noch lebende Patienten insgesamt	8
Klinisch nicht beobachtete und gestorbene Geschwister mit anamnestisch wahrscheinlicher Mc.	9
Gesamtzahl der Kinder mit Mc. aus 28 Familien	45

Eine Erkrankung, die zwei funktionell voneinander verschiedene Organsysteme betrifft, bietet zwangsläufig eine Fülle *verschiedenartiger klinischer Erscheinungsformen*, je nachdem welches Organsystem, d. h. Darmkanal oder Lunge, mehr in den Vordergrund tritt. Im Rahmen der Mc. hat sich gezeigt, daß eine Gliederung nach Typen auf erhebliche Schwierigkeiten stößt und den wahren Verhältnissen kaum gerecht werden kann.

Andersen hat ursprünglich eine Gruppierung nach der Lebensdauer vorgenommen, was praktisch einer Gliederung nach der Schwere der Störungen gleich kommt. Gemäß diesem Kriterium kamen *Wissler* und *Zollinger* zur Feststellung, daß im ersten Halbjahr die pulmonalen Formen vorherrschen, im zweiten Halbjahr die Mischformen, und daß erst bei den länger lebenden Kindern die Verdauungsinsuffizienz in den Vordergrund trete.

Wir haben nachstehend unser Krankengut vergleichsweise nach den Gesichtspunkten *Wisslers* geordnet, sind uns dabei aber einer gewissen Willkür vollkommen bewußt.

Die Tabelle 2 bietet zugleich eine erweiterte Uebersicht über das Krankengut; die eingeklammerten Zahlen bezeichnen jeweils die im Oktober 1955 noch lebenden Patienten.

Tabelle 2: *Klinische Erscheinungsformen*
() = im Oktober 1955 noch lebend.

Erreichtes Alter (Monate)	Klinisch beobachtete Fälle						
	vorwiegend intest.	vorwiegend pulmonal	Misch- formen	Total	path.-anat. gesich.	klin. sicher	Nicht klin. beob. Geschw. sicherer Fälle
0-6	3*	4	13	20	17	3	6
6-24	2 (1)	—	8 (1)	10	6	4	1
über 24	0	—	6 (5)	6	1	5	2
Zusammen	5 (1)	4	27 (6)	36	24	12	9

* = alle 3 Beobachtungen mit Meconium-Ileus (2 Ileostomien, 1 passagerer Ileus mit späteren Kotstauungen).

Da die *Anamnesen* unserer Patienten von der Geburt an meist *sehr eingehend* haben verfolgt werden können, ist es in allen Fällen möglich geworden, den Beginn und die Dauer der dyspeptischen Störungen einerseits und der Erscheinungen des Respirationstraktes in Form von Husten und der weiteren Lungenkomplikationen andererseits zeitlich einigermaßen genau festzulegen (Tabelle 3).

Aus der Tabelle 2 ergibt sich, daß die 36 klinisch gesicherten Mc. sich wie folgt verteilen:

Meconiumileus	3 = 8,4 %
Vorwiegend pulmonale Form	4 = 11,1 %
Vorwiegend intesinale Form	2 = 5,5 %
Mischformen	27 = 75 %
	36 = 100 %

Das *durchschnittliche Lebensalter* der in der Zeit vom 1. Januar 1945 bis Mitte Oktober 1955 verstorbenen 28 Kinder betrug ca. 205 Tage, wobei die Extremwerte 3 Tage und 2 Jahre sind (Tabelle 3).

Der Grund dieser sehr kurzen durchschnittlichen Lebensdauer dürfte darin liegen, daß von den 36 Patienten 11 bereits in der 1. Lebenswoche, 10 bereits innerhalb des 1. Lebensmonates, 9 im 2. Lebensmonat, 1 im 3., 1 im 4. und 3 im 7. Lebensmonat manifest erkrankt sind, während bei Fall 14 c der Beginn nicht bestimmt werden konnte. Eine längere Latenzperiode als 7 Lebensmonate haben wir noch nie beobachten können: 5% unserer Fälle haben bereits im 1. und 2. Lebensmonat begonnen und bei nur 1% lag der Beginn zwischen dem

3. und 7. Lebensmonat. Nun gilt bei der Mc. aber ganz allgemein, daß die Streckenprognose umso infauster ist, je früher die manifeste Erkrankung auftritt, d. h. je kürzer die Latenzzeit ist.

Fernerhin ist für die relativ kurze Lebensdauer unserer Mc.-Patienten der Umstand verantwortlich zu machen, daß diejenigen Patienten, welche durch die Therapie gebessert und in ordentlichem Zustande aus dem Spital entlassen wurden, häufig in den ländlichen Heimverhältnissen das vorgeschriebene Regime, die Substitutionstherapie und die tägliche antibiotische Dauermedikation, nicht weiter erhielten. So kam es dann öfters zu Verschlimmerungen, die zu einem etwas vorzeitigeren Termin mit dem Tode endigten, als dies bei Einhaltung der adäquaten Therapie der Fall gewesen wäre.

In der Literatur wird immer wieder einmal von Mc. berichtet, die über das Pubertätsalter hinaus selbst das Jugendlichenalter erreichen. Wir selber sahen in einem Bergtal einen Knaben im Alter von 13 Jahren mit dem Vollbilde der Mc., der nie behandelt wurde und neben schwersten Coeliakie-ähnlichen Symptomen (großer Bauch, penetrant stinkende Stühle) ausgedehnteste Bronchiektasien (auch sackförmige), Cyanose und Trommelschlägerfinger zeigte und dann auch ein Jahr später an einer Bronchopneumonie ad exitum kam. Es scheinen uns diese Fälle von Mc., die in das Pubertäts- und Jugendlichenalter hineinkommen, Krankheitsfälle zu sein, die an und für sich gutartiger sind und deren Resistenz gegen die pulmonalen Infekte eine angeborene gute, resp. maximale sein muß. Mit anderen Worten scheint uns die *Streckenprognose*, insbesondere derjenigen Fälle mit ausgesprochenen Lungensymptomen, im großen und ganzen *letztendlich weniger durch die adäquate Therapie, als durch die Konstitution, id est die angeborene allgemeine primäre Resistenz des Mc.-Patienten gegenüber den komplizierenden Lungeninfekten bedingt zu sein.*

2. Meconium-Ileus (Tab. 3)

1905 hat *Landsteiner* erstmals einen Fall von Meconium-Ileus in Verbindung mit Pankreasfibrose (P. f.) beschrieben. Diese besondere Erscheinungsform der P. f. in der Neugeborenenperiode ist durch *Dodd* 1936 erneut dargestellt worden und hat durch die Studien *Fabers* die heute noch weitgehend gültige Deutung erfahren. Nach diesem Autor ist die gestörte exokrine Pankreasfunktion primär; sie bedingt sekundär die abnorme Beschaffenheit des Meconiums, welche dann zum Ileus führt. Nach neueren histopathologischen Untersuchungen ist allerdings der Rahmen, wie schon erwähnt, weiter zu spannen und der primäre Krankheitsprozeß nicht allein im Pankreas, sondern bereits im foetalen Darm und seinen Anhangsgebilden zu suchen. *Rapoport* und *Buchanan*, sowie *Glanzmann* und *Berger* fanden im Meconium eines an Meconium-Ileus verstorbenen Säuglings einen eiweißartigen Stoff angereichert, der, in Kombination mit Wasser und Fett, für die zähe Konsistenz des Meconiums verantwortlich gemacht werden könnte.

Es ist nun wohl möglich, daß die zähe Beschaffenheit des Meconiums nur auf dem Fehlen der Pankreasfermente im Darm beruht; anderseits läßt aber das auffallend eingedickte Sekret, das sich in den erweiterten Bronchien findet und die Ursache des oft vorhandenen pertussiformen Hustens ist, die Frage offen, ob die pathologische Beschaffenheit der Darm- und Bronchialsekrete überdies nicht auf einer direkten Schädigung der Darm- resp. Bronchialepithelien beruht.

Nach *Shwachman* beginnt auf 9 Fälle von Mc. 1 Fall als Meconiumileus; *Züelzer* und *Newton* fanden auf 33 Fälle von Mc. 3 Fälle Meconiumileus; unser

eigenes Krankengut ergibt die gleiche Relation, d. h. 3 Fälle *Meconiumileus* auf 33 Fälle *Mc. Grob*, *Stockmann* und *Bettex* beobachteten in der Zürcher Kinderklinik auf 33 Fälle von Neugeborenen-Ileus 14 Fälle von *Meconiumileus*.

Das klinische Bild ist dasjenige eines Darmverschlusses. Der Neugeborene lässt kein Meconium (Fall 16) oder nur eine ganz kleine Menge eines äußerst zähen „elastischen Meconiums“ passieren (Fall 17a). Das Abdomen ist aufgetrieben, und es kommt zum Erbrechen von bräunlich-schwarzen ev. blutig tingierten Massen. Die dilatierten Darmschlingen zeigen starke sichtbare Steifungen. In gewissen Fällen ist der *Meconiumileus* kompliziert durch einen Volvulus der Dünndarmschlingen, durch intestinale Perforationen, Briden (Fall 17a) oder durch hämorrhagische Infarzierung der Darmwand (Fall 17a).

Pathologisch-anatomisch oder bei der Operation findet sich der mittlere Dünndarm meist stark dilatiert. Er enthält große Massen von Meconium. Das Ileum ist teilweise zunehmend kontrahierter, die Darmwand ist hypertrophisch, das Meconium eingedickt und zäh-elastisch; es lässt sich nur schwer von der Darmschleimhaut lösen. Das Colon ist hypoplastisch, vielfach leer, doch werden auch bisweilen stecknadel-dünne, zähe Meconiummassen im Ascendens gefunden (Fall 17a).

Die *Therapie* kann die ersten 24 Stunden konservativ sein mit Einläufen, Einführung einer Duodenalsonde und Gabe von Pankreasfermenten. Nachher ist eine Enterotomie mit Eingabe von Pankreasfermenten angezeigt, evtl. sind je nach den Verhältnissen auch andere Operationsmethoden indiziert.

Hiatt und Wilson gaben 1948 eine Zusammenstellung von 18 seit 1935 bekannt gewordenen Fällen von *Meconium-Ileus* bei *Mc.* und fügten 8 eigene hinzu, bei denen der Ileus nach einem einheitlichen Verfahren (Ileotomie, Entfernung der aufgestauten Meconiummassen durch die Darmöffnung nach spezieller Vorbereitung, primärer Darm- und Bauchwandverschluß und anschließend perorale Gaben von Pankreasfermenten) angegangen worden war. Von den 8 Kindern haben 4 den Eingriff überlebt und von diesen sind eines mindestens 1 Jahr und zwei mindestens 2 Jahre alt geworden, ehe sie an den Lungenkomplikationen starben.

Interessant ist im Falle 17a, daß bei der Sektion im Alter von 5 Tagen bereits eindeutige *cylindrische Bronchiektasien* in allen Lungenlappen zu sehen waren. Dies scheint uns der Beweis dafür zu sein, daß wohl in den meisten Fällen von *Mc.* die pathologischen *Veränderungen der Bronchien kongenital sind*, d. h. daß durch das pathologisch visköse Lungensekret die Bronchien schon bereits in der Foetalperiode durch abnorme Stauung erweitert werden. Die manifeste Erkrankung der Bronchien zeigt allerdings eine gewisse Latenzzeit, die verschieden lang sein kann, je nach dem Ausmaße der bestehenden Grundstörung der *Mc.* und nach den gegebenen Superinfektionsmöglichkeiten durch banale grippale Infekte.

Auch wenn der *Meconiumileus* spontan zurückgeht, wie es bei unserem Fall 1f geschehen ist, oder durch konservative Maßnahmen hat überwunden werden können, wie je in einem Fall von *Wissler* und *Zollinger*, *Glanzmann*, sowie *Rehsteiner*, in 3 Fällen von *Bodian* und 3 Fällen von *Shwachman*, ist die Prognose doch äußerst düster; bei allen Ueberlebenden wird der weitere Verlauf von der fortbestehenden Pankreaserkrankung und den früher oder später eintretenden Lungenkomplikationen überschattet.

In unserem Krankengut finden sich 3 Fälle von *Meconiumileus* in Verbindung mit Pankreasfibrose.

Fall 17 a: *Meconium-Ileus mit Bridenbildung, hämorrhagischer Infarzierung der Darmwand und kongenitalen Bronchiektasien.*

W. Rémy, geb. 26. Januar 1949, J. Nr. 8577/49

Erstes Kind. Spontangeburt 3 Wochen zu früh, Hydramion, 2290 g, 46 cm. Der Hebamme fällt sofort das aufgetriebene Abdomen auf. Am Geburtstag geht einmal wenig trockenes Meconium ab, seither nichts mehr.

27. 1. 49: 2mal an die Brust gelegt, nach zweitem Stillen heftiges Erbrechen schwärzlicher Massen. Am folgenden Tag wiederum Erbrechen nach Anlegen.

30. 1. 49: Abdomen noch größer, weich, fragliche Darmsteifungen. Keine Darmentleerung. *Einweisung* in das Kinderspital Aarau unter der Diagnose Ileus.

Status: Unreife Frühgeburt in reduz. AZ. Schlaffe Haut mit stehenden Falten. Gewicht 2020 g, Zunge weiß belegt, im Rachen grünlicher Schleim. Herz und Lunge oB. Großes Abdomen mit 32 cm Umfang weich, außerordentlich starke Darmperistaltik abwechselnd mit Totenstille im Abdomen. Rektal läßt sich eine Sonde bis 5 cm einführen. Abdomenleeraufnahme: allg. stark geblähte Darmschlingen und mehrere Spiegelbildungen.

Klinische Diagnose: Meconiumileus bei fraglicher Pankreasfibrose.

Laparatomie (Kant.-Spital Aarau): Im mittleren Dünndarmabschnitt finden sich einige weich-fibröse Verwachsungen, durch welche 2 Ileumschlingen vollständig immobil sind. Die aborale dieser Schlingen ist durch bridenartiges Band vollständig abgeschnürt und auf einer Strecke von ca. 8 cm bereits haemorr. infarziert. Weiter aboral im Ileum, welches partiell stark gebläht und gegen die Ileocaecalgegend hin zunehmend kontrahiert ist, sowie im ganzen Colon lassen sich zähe Massen (Meconium) tasten. Auch das Jejunum ist teilweise stark gebläht und macht hypertrophischen Eindruck. Mesenterialdrüsen allgemein stark vergrößert und gerötet. Aus technischen Gründen ist eine Vorlagerung nicht möglich und man sieht sich gezwungen, eine Resektion der nekrotischen Partie (ca. 10 cm) anzuschließen. Latero-laterale Anastomose und Ileostomie ca. 8 cm oral von der Anastomose.

Exitus 12 Stunden post operationem im Alter von 5 Tagen.

Pathologisch-anat. Diagnose: Neonatus immaturus. Pankreasfibrose. Bronchiektasien. Meconiumileus. Volvulus fixiert durch den Anus praeter. Haemorrhagische Infarzierung des Jejunums und des oberen Ileums. Hypertrophie des Ileums.

Fall 1 b: *Meconium-Ileus*

1. *Geschwister an Mc. gestorben.*

F., Rosa, geb. 21. April 1945, J. Nr. 6654/45

2. Kind. Ein älterer Bruder an P. f. mit Br. ekt gestorben. Normale Schwangerschaft. Spontangeburt ca. 1 Monat zu früh. Geburtsgewicht 2150 g, 46 cm. – Trank am 2. Tage gut an der Brust, abends plötzlich Erbrechen, trinkt nicht mehr. Das Erbrochene ist gelblich-gallig.

23. 4. 45: Bis jetzt kein Meconium abgegangen, jedoch Winde.

Einweisung. Debile Frühgeburt, 1850 g. Häufiges galliges Erbrechen. Atmung sehr oberflächlich. Herz und Lungen oB. Abdomen stark aufgetrieben, im Oberbauch Steifungen. Aus dem Magen kann reichlich gelblich-gallige Flüssigkeit abgesogen werden. Unteres Rektum durchgängig, es kann reichlich Schleim aber kein Meconium entfernt werden.

24. 4. 45: *Laparatomie* (Kantonsspital Aarau): Neben kollabierten Dünndarmschlingen finden sich im unteren Ileum 2 stark dilatierte Schlingen. Aboral davon am Uebergang ins Coecum findet sich ein Passagehindernis (reichlich zäher, kaum verschiebbarer Darminhalt). Bei der Revision ist keine Darmatresie feststellbar. Ileostomie.

Das Kind stirbt am selben Tag.

Postoperative Diagnose: Meconiumileus bei Mc.

Autopsie verweigert.

Der Fall 1 f demonstriert im Hinblick auf die intestinalen Erscheinungen eine sehr eigentümliche Verlaufsform der Mc. Bei dem anfänglich lebens-

frischen Säugling stellten sich während der beiden ersten Lebenstage zunehmende ileusartige Erscheinungen ein (kein Meconiumabgang, aufgetriebenes Abdomen, Darmsteifungen, galliges Erbrechen). Nach rund 48 Stunden erfolgte spontan die erste Darmentleerung (eingedicktes Meconium und reichlich massiger Stuhl), worauf die bereits bedrohlichen abdominalen Symptome schlagartig verschwanden. Im Verlauf der ersten Monate wurden mehrmals passagere Stuhlverhaltung und Darmsteifungen abwechselnd mit dyspeptischen, penetrant stinkenden Stuhlentleerungen beobachtet. Inzwischen entwickelte sich ein chronischer pertussiformer Husten. Das Kind kam mit rund 4 Monaten an einer Bronchopneumonie ad exitum.

Diese Beobachtung stellt gewissermaßen eine Parallele zu den von *Glanzmann* sowie *Rehsteiner* veröffentlichten Fällen dar, bei welchen der Meconium-Ileus durch konservative Maßnahmen behoben werden konnte einerseits, und zu den beiden von *Wissler* und *Zollinger* erwähnten Fällen mit Kotstauungen jenseits der Neugeborenenperiode.

Das Vorkommen von passagerem Meconium-Ileus und späteren Kotstauungen, letztere oft inmitten typischer Dyspepsien mit zahlreichen massigen Stühlen, bei ein und demselben Patienten weist auf sehr komplexe intestinale Vorgänge hin, deren Deutung noch offen bleibt.

Fall 1f: Passagerer Meconiumileus im Neugeborenenalter, später Kotstauungen mit Subileuserscheinungen, Bronchiektasien und Bronchopneumonien.

F., Johann, geb. 21. Januar 1951, J. Nr. 9633/51.

Eine jüngere Schwester an Meconium-Ileus gestorben (1b).

Normale Schwangerschaft. Spontangeburt am Termin. Geburtsgewicht 3300 g, 49 cm. Trinkt am 1. Tag nach der Geburt gut an der Brust. Am 2. Tag wird die Nahrung verweigert, grünliches Erbrechen. Der Hausarzt stellt ein etwas großes Abdomen und Darmsteifungen fest. Bis jetzt noch kein Meconiumabgang. Einweisung am 23. 1. 51.

Status: Schlaffer Säugling in reduziertem AZ. Gewicht 2900 g. Herz und Lungen physikalisch und röntgenolog. oB. Abdomen stark meteoristisch aufgetrieben, eindrückbar, fragile Darmsteifungen, reichlich helle bis klingende Darmgeräusche. Perianale Sondierung bis 8 cm möglich. Einmaliges Erbrechen im Strahl. 5 Stunden nach Spitaleintritt erfolgt spontan die erste Darmentleerung: Großer Schleimpfopf, dichtes Meconium und dann in kurzen Abständen massige festbreiige, grünbraune, stinkende Stühle und Winde. Das Abdomen wird zusehends kleiner, kein Erbrechen mehr. Sofortiger Beginn mit Penicillingaben.

25. 1. 51: Das Kind hat sich weitgehend erholt. Kein Meteorismus mehr, geringe Darmperistaltik. Mehrere zerfahrene übelriechende Stühle mit reichlich Schleim und etwas Blut. Magen-Darmpassage: Es finden sich noch 2 stark geblähte Dünndarmschlingen, der Bariumbrei passiert ziemlich rasch und erscheint nach 24 Stunden im Stuhl; keine Anzeichen für Darmstenose.

31. 1. 51: Während der letzten Tage 4–7 volle Windeln. Heute erneut Erbrechen bei nur einem zerhackten stinkenden Stuhl.

12. 2. 51: Dyspeptische Stühle. Gewicht 2720 g. – Duodenalsaft: Diastase 4, Trypsin 0, Lipase 0. – Hgb. 116 %, Leuco 14 600, BSR $\frac{1}{4}$ mm. Temp. bis 37,8. – Lungen o. B.

16. 2. 51: Husten. Lungen physik. und im Thoraxbild o. B. Weiterhin Penicillin.

26. 2. 51: Abdomen wieder größer, Stille im Abdomen. Erbrechen. 4 diarrhoische Stühle.

31. 3. 51: Temperaturanstieg. Lungen: links paracardial feuchte klingende Rg, im Thoraxbild links paracardial feine fleckige Verschattung.

Während der folgenden Wochen mehrmals Darmsteifungen mit kurzdauernden Stuhlverhaltungen, abwechselnd mit zahlreichen dünnen, penetrant stinkenden Stühlen. – Wechselnd starker, meist pertussiformer Husten. Bronchopneumonische Herde bds. paracardial. – Gewicht schwankend.

9. 4. 51: Trinkt schlecht. Darmsteifungen. 2 massige Stühle. Duodenalsaft: Diastase 8, Trypsin 0, Lipase 0,075. – BSR 10/18. Leuco 15 400.

25. 4. 51: 3 Monate alt, 3800 g, 55 cm. – Lungenbefund unverändert (RD). Hgb. 60 ‰, Leuco 6200. – Stühle immer schlecht. Trinkt bis 8×80 Fm mit 3 ‰ Arobon ergänzt mit Ursa II. – Auf Wunsch der Eltern vorübergehende Entlassung.

10. 5. 51: Sehr schlechter Zustand, Dystrophie, 3700 g. – Husten, Dyspnoe, leichte allgemeine Cyanose. Kann kaum mehr trinken. Bronchitis und bronchopneumonische Herde bds. – Abdomen sehr groß, weich, normale Darmgeräusche.

14. 5. 51: Exitus im Alter von 3 Monaten und 3 Wochen.

Path.-anat. Diagnose: Cystische Pankreasfibrose. Bronchiektasien. Bronchitis und Bronchiolitis purulenta. Broncho- und peribronchiale Pneumonie bds. Exzentrische Hypertrophie des Herzens besonders rechts. Chronischer Milztumor. Hypertrophie und Hyperplasie des Dünn- und Dickdarmes.

3. Vorwiegend pulmonale Formen mit äußerst kurzer Latenzzeit (Tab.3)

Wie an einem größeren Beobachtungsgut gezeigt worden ist (*Andersen, Wissler und Zollinger*) nehmen die Erkrankungen, die sich innerhalb des ersten Halbjahres abspielen, meist einen rapiden Verlauf. Die Frühsterblichkeit ist nach Erfahrungen von *San'Agnese* und *Andersen* durch frühzeitige und konsequente diätetische Maßnahmen und dank der Therapie mit Sulfonamiden und v. a. mit Antibioticis gesenkt worden. Trotzdem ist der *Verlauf weitgehend abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, der Schwere und der Dauer bronchopulmonaler Komplikationen.*

Die Erkrankung verläuft von Anfang an unter dem Bilde schwerer Bronchopneumonien, Lungenabscessen und allgemeiner Sepsis. Sie ist umso weniger charakteristisch, je jünger das Kind ist. Der Tod junger Säuglinge kann bei den vorwiegend pulmonalen Formen allein durch die chronisch rezidivierenden Entzündungen der Lungen erfolgen, währenddessen die Erkrankung des Pankreas sich klinisch in einem noch völlig latenten Stadium befindet.

Unsere Fälle 4 a, 5 b, 6 b und 26 f sind Beispiele für eine rein pulmonale Verlaufsform. Die ersten Zeichen des Lungenprozesses traten jeweils bereits innerhalb der zwei ersten Lebenswochen auf, d. h. mit *äußerst kurzer Latenzperiode*. Bei Fall 5 b und 6 b entwickelte sich aus der schweren pulmonalen Infektion eine Staphylococcensepsis mit multiplen pyämischen Metastasen. 3 der 4 Kinder starben um die Wende des ersten Monates (vergl. Abb. 1).

Bei der Beobachtung 26 f mit vorwiegend pulmonalen Symptomen fielen schon gleich nach der Geburt asthmoide Zustände mit schwerer Cyanose beim Trinken auf. In den ersten Lebenswochen trat ein fürderhin kaum beeinflussbarer Husten auf. Das Kind starb im Alter von 5 Monaten unter dem Bilde einer schweren eitrigen Bronchopneumonie. Signifikante Stuhlanomalien mit fehlendem Trypsinnachweis hatten sich erst im Laufe des letzten Monates eingestellt. Eine Latenzperiode fehlte in diesem Falle vollständig.

Diese 4 Fälle, bei welchen die pulmonalen Symptome ganz im Vordergrund standen, bereits am ersten Lebenstage, resp. in den zwei ersten Lebenswochen begonnen haben und bei denen sich bei der Sektion bereits ausgesprochene Bronchiektasien und peribronchitische Veränderungen fanden, zeigen, wie die schon erwähnten Befunde von Bronchiektasien bei Patienten mit Mekoniumileus, ebenfalls mit aller Eindringlichkeit, daß *hier die Mucoviscidosis der Bronchial-*

schleimhaut schon im Foetalstadium die normalen Sekretionsverhältnisse gestört hat. Die Folge der starken foetalen Mucoviscidosis der Bronchialschleimhaut bewirkt bereits eine foetale Abflußstörung infolge des zähen Bronchialsekretes mit konsekutiver Rückstauung und Ektasienbildung. Andererseits ergaben aber die Sektionen dieser Fälle z. T. erst *partielle* cystische Veränderungen des Pankreas, welcher Befund auch klinisch seine Bestätigung in dem mehr oder weniger unauffälligen Verhalten der Stühle fand.

Fall 4 a: Pulmonale Form mit Staphylococcensepsis.

Pankreasfibrose und Bronchiektasien. Exitus im Alter von 4 Wochen.

H. Ursula, geb. 11. Juni 1946, J. Nr. 7185/46.

Erstes Kind. Sturzgeburt im 8. Monat. 1 Stunde nach Geburt Einweisung in stark unterkühltem Zustand. Befund: Debile Frühgeburt, Geburtsgewicht 1500 g, Länge 41 cm. Haut rosig-livid. Mühsame stoßende Atmung, Atemgeräusch leise, Lungenbefund sonst o. B. Puls 125, Temp. 34,0. – Extremitäten schlaff. Fragliches Schädeltrauma. Sauerstoffzelt, Synkavit.

12. 6. 46: Krampfartige Bewegungen der Beinchen. Lumbalpunktion: Liquor blutig. Leichte Oedeme des Gesichtes und der Beinchen. Leichter Ikterus. Hgb. 126 %, Erythrocyt. 6,3 Mill., Leuco 18 400.

18. 6. 46: Trinkt schlecht (Fm). Gewicht auf 1280 g gesunken. Während der folgenden Woche leichte Besserung des Allgemeinzustandes. Tgl. 1-2 mittelgroße geformte Fm-Stühle. Erbrechen.

27. 6. 46: Husten, Temperatursteigerung, Pneumonie rechts. Im Thoraxbild diffuse Verschattung des rechten Unterfeldes. – Hgb. 66 %, Leuco 20 800, Neutro 48 (Stabk. 14, Myelobl. 0,5, Myeloc. 6, Metamyeloc. 7), Eos 2, Ly 36,5. – Cibazol zeigt nur einen geringen Effekt. – Täglich mehrmaliges Erbrechen beim Trinken.

3. 7. 46: Ganze rechte Thoraxhälfte verschattet. Septisches Bild. Linsengroße Effloreszenzen mit zentraler Pustel an den Extremitäten. Seit einer Woche 4-5 zerfahrene Stühle von neutralem Geruch.

In den folgenden Tagen entwickelt sich eine beidseitige Bronchopneumonie. Blutige Sekretion aus der Nase. Erbrechen schleimig eitrige Massen (Staphylococcen). Hgb. 42 %, Leuco 16 500. Dyspnoe, Sauerstoffzelt. Hautfarbe grau-gelb-livid. – Rascher Verfall. Zunehmende Dyspnoe. Teilweise Nekrose der Unterlippe. Täglich 4-5 geformte bis zerfahrene Stühle ohne auffälligen Geruch.

12. 7. 46: Exitus im Alter von 4 Wochen.

Path.-anat. Diagnose: Atrophische Frühgeburt. Multiple vereiterte Bronchiektasien. Peribronchiectatische abszedierende Pneumonie des rechten Unterlappens. Staphylococcensepsis. Pankreatitis chronica fibrosa cystica. Plaques jaunes der Hirnventrikel nach Geburtsblutung.

Fall 5 b: Pulmonale Form. Peribronchiektatische Abszesse, Pleuritis fibrinosa purulenta, Pericarditis fibrinosa.

Pankreasfibrose. Exitus im Alter von 3 Wochen.

R., Kurt, geb. 14. Juli 1946. J. Nr. 7235/46.

Familienanamnese o. B., 2. Kind.

Geburt 1 Monat zu früh. Geburtsgewicht 2620 g, Länge 46 cm. Lebensfrisch. Frauenmilchernährung. Während der ersten Tage teilweises Erbrechen nach Stillen. Stühle o. B. – Leichter Ikterus. Wegen ständigen Absinkens des Gewichtes Einweisung in das Kinderspital am 19. Juli 1946.

Status: Krebsrote Frühgeburt, 2290 g, 46 cm. Gelber Unterton der Haut. Turgor leicht reduziert. Herz und Lungen o. B. Oedeme am Unterbauch. Abdomen sonst o. B.

22. 7. 46: Trinkt mühsam, wird nach wenigen Schlucken livid. Sondenernährung: Nach Fm-Tee jetzt Fm und Ursa II. Mehrmaliges gelbliches Erbrechen, 4 zerhackte Stühle, Geruch o. B. Hgb. 101 %, Leuco 12 000, Neutro 40 (Myelobl. 1,5, Myeloc. 2,5, Metamyeloc. 9, Stabk. 21, leicht toxische Granulation der Neutro.), Eos 2, Baso 0, Monoc. 0,5, Ly 44,5, kernhaltige Rote 1,5.

27. 7. 46: Erbrechen schleimig-eitriger Massen (Staphylococcen), dabei kein Husten. Klinisch kein abnormer Lungenbefund. Magen-Darmpassage o. B. 3-4 Stühle, zerfahren, mit eindeutigem Fm-Geruch.

3. 8. 46: Immer noch schleimig-eitriges Erbrechen. Erstmals feuchte Rhonchi über rechter Lunge und diffuse Verschattung des rechten Unterfeldes. Penicillin.

4. 8. 46: Stoßende Atmung, Kollaps. Exitus im Alter von 3 Wochen.

Path.-anat. Diagnose: Diffuse und sackförmige, vereiterte Bronchiektasen bds. mit peribronchiektalt. Abszessen und teilweisem Durchbruch in die Pleurahöhlen. Pleuritis fibrino-purulenta duplex. Pericarditis fibrinosa. Exzentrische Herzhypertrophie. Trübung des Myocards. Akute Milzschwellung. Stauung der Leber. Fibrosis des Pankreas.

Fall 6 b: *Pulmonale Form mit Staphylococcensepsis.*

Cystische Pankreasfibrose, Bronchiektasen.

Exitus im Alter von 5 Wochen.

K., Rosmarie, geb. 30. September 1946, J. Nr. 7336/46.

F. A.: 4 Kinder einer Großtante mütterlicherseits wenige Wochen nach der Geburt aus unbekannten Gründen gestorben.

P. A.: 2. Kind. Normale Geburt am Termin, Geburtsgewicht 3900 g, Länge 50 cm, lebensfrisch. Trinkt aber von Anfang an nicht gut (Brust). Am 7. Tag Hüsteln.

8. 10. 46: Blutige Stühle. Einweisung.

Status: Schlechter A. Z., Dystrophie, 3250 g – Puppengesicht. Ikerische blasse Haut. Schlaffer Turgor. Rachen gerötet. Herz und Lungen ohne path. Befunde. Abdomen flach, weich. Geringe Oedeme der Füße. – Leuco 22 600, Neutro 61, Eos 0, Monoc. 26, Plasmaz. 0,5, Ly 12.

13. 10. 46: Nach Temperaturen bis 39,0 Abfall auf Cibazol. Sporadisches Hüsteln. Appetit vorübergehend gut (Fm mit Zufütterung von Baxo und Nutromalt). Synkavit, Penicillin.

Während der folgenden Tage schreit das Kind bei jeder Berührung. – Täglich 2 geformte bis leicht zerfahrene Stühle ohne besonderen Geruch.

16. 10. 46: Abdomen gespannt mit starker Venenzeichnung. Leber 2 Qf. unterhalb des Rippenbogens. Nabel leicht blutig. Trinkt mühsam, erbricht mehrmals, Erbrochenes partiell blutig. Hgb. 75 %, Leuco 25 200, Neutro 78,5 (Segmk. 21, Stabk. 55, reife Myeloc. 1,5, Metamyeloc. 5), Eos 4, Monoc. 2,5, Ly 33. Blutplättchen 230 000. Penicillin/Cibazol.

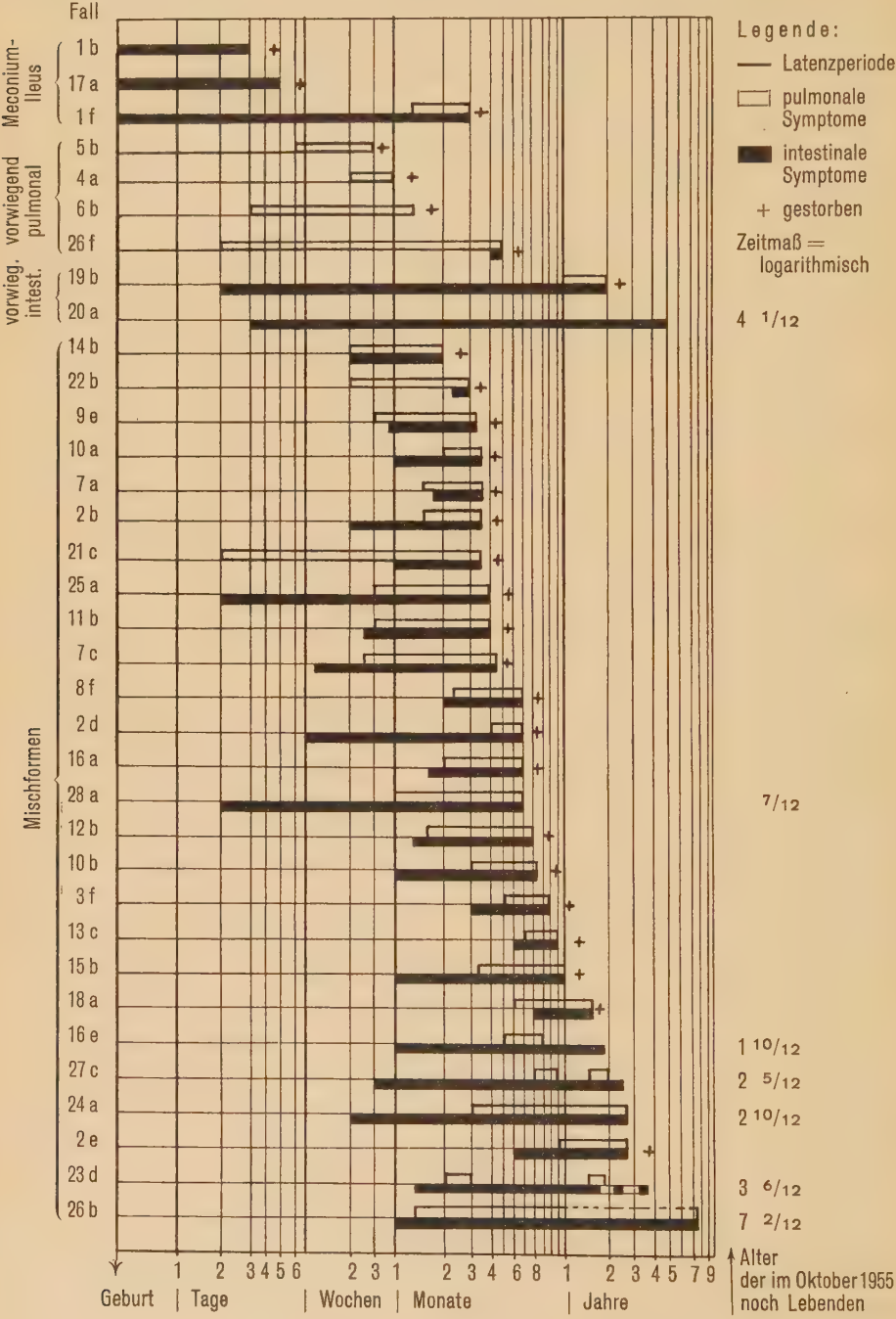
26. 10. 46: Weiterhin septischer Zustand, pyämische Metastasen (linkes Handgelenk, linke Großzehe, Phlegmone linker Oberschenkel). Eiterentleerung nach Inzision: Staph. aureus haemolyt. Husten, ganze linke Lunge schleierartig verschattet bei negativem physikal. Befund. Täglich 4-6 zerfahrene Stühle ohne besonderen Geruch.

28. 10. 46: Haemorrhag. Flecken im Gesicht. Bronchopneumonie links. Zunehmende Atemnot.

30. 10. 46: Kollaps. 3 Tage später Exitus im Alter von 5 Wochen.

Path.-anat. Diagnose: Vereiterte Bronchiektasen im linken Oberlappen mit peribronchialer abszedierender Pneumonie. Staphylococcensepsis. Hautmetastasen, Mikroabszesse der Leber. Pankreatitis chronica fibrosa partim cystica. Exzentrische Herzhypertrophie bds. Subakute Milzschwellung. Trübe Schwellung der Nieren und Leber. Allgemeine Anaemie.

Tab. 3: Uebersicht über die 36 Fälle von Mucoviscidosis des Kinderspitals Aarau von 1945 bis Oktober 1955.



Fall 26f: *Pulmonale Form mit asthmoider Bronchitis vom 2. Lebenstag an. Exitus im Alter von 5 Monaten an den pulmonalen Komplikationen.*

M., Niklaus Erwin, geb. 22. Juni 1954, J. Nr. 487/54.

F. A.: Eine jüngere Schwester (2. Kind der Familie, 1956 8 j., klinisch untersucht) sowie ein jüngerer Bruder (3. Kind der Familie, 1956 7 j., klinisch untersucht) leiden an rezidivierendem Husten bei eben manifesten Bronchiektasien; beide hatten in jüngeren Jahren zeitweise Stuhlanomalien, zeigen heute aber normale Stühle. Eine weitere Schwester (4. Kind der Familie, klinisch nicht beobachtet) hustelte seit der 6. Lebenswoche, zeigte leichte chronische Durchfälle und starb im Alter von 4½ Monaten unter der hausärztlichen Diagnose Pertussis-Pneumonie.

P. A.: Normale Schwangerschaft. Spontangeburt am Termin. Geburtsgewicht 3000 g, Länge unbekannt, lebensfrisch. Seit dem 2. Lebenstage rasch eintretendes Blauwerden beim Trinken, dazwischen Husteln mit mühsamer Atmung. Mit 4 Wochen zunehmender Husten, Behandlung einer asthmoiden Bronchitis durch den Hausarzt. Besserung durch Penicillinalgaben. Ab 10. Woche Gewicht stationär; 2–3 graue, weiche Stühle ohne besonderen Geruch bei partieller Brustmilchernährung.

2. 10. 54: Pertussisvaccine durch Hausarzt.

16. 10. 54: Fieber bis 39,4, starker Husten ohne Auswurf, wechselnde Cyanose, Erbrechen. Erhält weiter Penicillin. Seit 1 Woche 2–3 graue, weiche, stinkende Stühle bei 5–8 mal 50–150 Reisschleim-Kuhmilch-Nutromalt.

18. 10. 54: Spitaleinweisung da keine Besserung.

Status: 4 Monate alter unterentwickelter (3700 g, 56 cm), dyspnoischer und cyanotischer Säugling. Kontinuierlicher spastischer Husten. Respiration 45/Min. Stark verminderter Hautturgor. Leichte Conjunctivitis. Rachen gerötet mit Schleim-Eiterbelag. Thorax tonnenförmig, Emphysem, keine Dämpfung, generalisiertes Knister-Rasseln. DL: große Hili, vermehrte Streifenzeichnung rechts. Herz o. B. Abdomen flach, Leber und Milz o. B. Extremitäten o. B. Reflexe unauffällig. Hgb. 80 %, Leuco 31800, Neutro 70 (Stabk. 12), Eos 0, Monoc. 13, Ly 17; Senkung 3/9.

In den nächsten Tagen Besserung der Lungensymptome unter Aureomycin und Streptomycin sowie Ephetonin. Bluttransfusion.

22. 10. 54: Trypsin im Stuhl schwach positiv. 3–4 durchfällige Stühle ohne Geruch bei einer Basisernährung mit Ursa II und Pantocym-Gaben. – Duodenalsondierung gelingt nicht wegen starker Hustenanfälle.

26. 10. 54: Stühle immer durchfällig, wenig stinkend. Trypsin im Stuhl seit Tagen durchwegs negativ. Hustet weniger bei geringerem physikalischen Lungenbefund.

8. 11. 54: Zustand allgemein gebessert, langsame Gewichtszunahme trotz 3–5 recht großen durchfälligen stinkenden Stühlen. Stets leichter bronchitischer Lungenbefund trotz Aureomycin. DL: große streifige Hili.

16. 11. 54: Seit Tagen wechselnd hohe Temperaturen, starker Husten, keine Besserung durch Terramycingaben. Dünne stinkende Stühle. Trypsin immer negativ. Duodenalsondierung gelang bis heute nicht.

24. 11. 54: Zunehmender Verfall. Starker Husten bei fast negativem Lungenbefund. Stühle unverändert.

25. 11. 54: Exitus im Alter von 5 Monaten.

Path.-anat. Diagnose: Zylindrische Bronchiektasien der Ober- und Unterlappen bds. Bronchitis purulenta. Multiple peribronchiale pneumonische Herde. Partielles vikariierendes Emphysem der Lungen. Fibrosis des Pankreas. Atrophie des Nebennierenmarkes. Dystrophie.

4. Vorwiegend intestinale Formen mit dyspeptischen Störungen seit der Geburt (Tab. 3)

Zwei unserer kleinen Patienten (20 a und 19 b) wiesen bereits am 3. — 4. Tage nach der Geburt intestinale Symptome auf. Dyspeptische, z. T. penetrant stinkende Stühle und mangelhaftes Gedeihen ließen bald an die

richtige Diagnose denken. Durch diätetische Maßnahmen und Substitutionstherapie mit Pankreasfermenten konnte die Verdauung einigermaßen geregelt und eine regelmäßige Gewichtszunahme erzielt werden. Beide Kinder gedeihen seit der Wende des 1. Lebensjahres recht gut, zeigten allerdings — wie bei der Coeliakie — ein großes Abdomen. Die nun im allgemeinen unauffälligen Stühle zeigen zeitweise einen penetranten Geruch. Bei beiden Kindern sind Störungen seitens des Respirationstraktes bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres fast vollständig ausgeblieben.

Das eine Kind (20 a, eine Cousine des path.-anat. gesicherten Falles 13 c) ist im Oktober 1955 4 Jahre alt, gedeiht sehr gut, fällt lediglich durch die geringe Körpergröße auf — es ist deutlich kleiner als sein 2-jähriges gesundes Schwesterchen — und hat seit 3 Jahren nur wenige banale Infektionen der oberen Luftwege durchgemacht; sein Abdomen ist heute unauffällig und die Stühle sind ohne besondere Diät und ohne Substitutionstherapie etwas massig, sonst ganz unauffällig.

Bei dem anderen Patienten (Fall 19 b) stellte sich zu Beginn des 2. Lebensjahres eine ganz leichte subakute Bronchitis von ca. 2 Monaten Dauer ein. Anschließend gedieh das Kind wiederum gut bei leichten Stuhlanomalien, erlag dann aber im Alter von 2 Jahren einer *foudroyant* verlaufenden abscedierenden Pneumonie mit Ventilpneumothorax.

Die beiden vorwiegend intestinalen Formen zeigen mit aller Deutlichkeit, daß bei vorwiegender manifester Erkrankung des Pankreas und nur latenter Erkrankung der Bronchialschleimhaut das Gedeihen bei adäquater diätetischer Behandlung und Substitutionstherapie mit Pankreasfermenten ein *relativ Gutes* ist. Wird aber im Laufe der Jahre die Erkrankung der Bronchien manifest, so steigt die Lebensbedrohung durch die Mc. sprunghaft an, wie dies Fall 19 b auf das Eindrücklichste zeigt.

Fall 20 a: *Vorwiegend intestinale Form. Dyspepsien seit Geburt. Praktisch keine Symptome von Seiten der Lungen. Lebt.*

L., Erika, geb. 10. Oktober 1951, J. Nr. 81/51.

F. A.: 1 Cousine (unser Fall 21 c, 3. Kind eines väterlichen Bruders) im Alter von 3½ Monaten an Pankreasfibrose mit Bronchiektasien gestorben.

P. A.: 1. Kind. Normale Schwangerschaft. Spontangeburt am Termin. Geburtsgewicht 2750 g, Länge 48 cm. Voll gestillt, trinkt gut. Stühle von Anfang an grün, dünnbreiig, ohne Fm-Geruch, fast jede Windel voll. Zufütterung von Ursa II ohne große Wirkung. Nach 14 Tagen Gewichtsstillstand bei 2800 g. Der Säugling trinkt ab 3. Woche 6×100 g (80 Fm + 20 Wasser + 1 Kaffeelöffel Elonac), es werden dabei täglich 5–6 dünne schleimige Stühle entleert. — Das Kind ist blaß, Gewicht nach 3 Wochen 2700 g.

4. 11. 51: Dystrophisches Kind, schreit kräftig. Gewicht 2500 g. Haut blaßgrau, subiktisch. Leichte exsudative Diathese (Kopf und Stamm, einzelne Krusten in den Haaren). Sonst alles o. B. incl. Herz und Lungen. Abdomen nicht besonders groß, Leber und Milz nicht vergrößert. — BSR 2/3, Hgb. 83 %, Leuco 12 000, Neutro 33 (Stabk. 4, Segmk. 4), Eos 9, Baso 0,5, Monoc. 6, Ly 48. — Rhesus: Kind Rh positiv, Mutter Rh positiv.

Das Gewicht bleibt schwankend. Täglich 4–5 zerfahrene, schleimige Stühle, mäßig stinkend, reich an Neutralfetten. Trypsintest mehrmals negativ.

24. 11. 51: Gewicht 2750 g. Haut rein. Duodenalsaft: Diastase 0, Trypsin 0, Lipase 0. — 6×110 Fm + Ursa II. — Pantozym.

Während der folgenden Wochen langsame Gewichtszunahme. 5–6 Stühle pro Tag, stinken weniger. Abdomen wird größer. Seit dem 5. 1. 52 Katarrh bei leicht gerötetem Hals. Lungen physikalisch und röntgenologisch stets ohne pathologischen Befund. Penicillin. Nach rund 14 Tagen Respirationsorgane wieder ganz frei. Mit 3 Monaten Gewicht 4100 g. Stühle jetzt penetrant stinkend bei folgender Ernährung: 6×150 Eiweißmilch (halb Ursa I halb Ursa II) +30 g Zwiebackmehl+30 g Diarex. Täglich 1 Tabl. Redoxon und 4×1/2 Tabl. Pantozym.

Weitere Gewichtszunahme. Die Stühle normalisieren sich allmählich. Im Januar 1952 Entlassung. Störungsfreier Verlauf in den folgenden Monaten.

Mit 8 Monaten Gewicht 8000 g, Länge 70 cm, erster Zahn, steht frei. Das Kind ist munter, guter AZ und EZ. Haut gesundfarben. Appetit gut. Bei strenger Diät tgl. 3×1/2 Tabl. Pantozym. Ein meist geformter, zuweilen fladiger Stuhl pro Tag, selten übelriechend. Abdomen groß. – Seit der Spitalentlassung nie mehr Husten.

In den folgenden 2 Jahren gutes Gedeihen, auch nachdem mit 1 1/2 Jahren auf Normalkost ohne Substitutionstherapie übergegangen wurde. Die Stühle bleiben immer etwas massig, normalisieren sich sonst mit dem 2. Lebensjahr vollständig. Im 3. und 4. Lebensjahr mehrere banale Infektionen der oberen Luftwege, sonst störungsfreier Verlauf bei langsam steigendem Gewicht.

Mit 4 Jahren außer mäßig unternormaler Körpergröße, normaler Habitus und guter Ernährungszustand; das Kind macht einen gesunden Eindruck, ist lebendig und psychisch unauffällig. Ist Normalkost störungsfrei, Stühle zeitweise etwas massig. Seit 3 Jahren keine Lungenaffektionen, kaum je Husten.

Fall 19 b: *Vorwiegend intestinale Form. Dyspepsien seit Geburt.*

Exitus im Alter von 2 Jahren, perakute abscedierende Pneumonie, Bronchiektasien und Ventilpyopneumothorax.

B., Joseph, geb. 3. Mai 1951, J. Nr. 52/51.

Die jüngere Schwester mit 2 1/2 Jahren an Bronchitis mit komplizierenden Lungenabszessen gestorben (wahrscheinlich Mc.).

Spontangeburt. Geburtsgewicht 2800 g, 6 Wochen voll gestillt, trinkt ordentlich gut. Zuweilen Erbrechen nach dem Trinken. Seit Geburt Stühle auffallend stinkend, Neigung zu Durchfällen. Geburtsgewicht nach ca. 3 Wochen erreicht. Seither stets schwankendes Gewicht und unregelmäßige Zunahme. Appetit gut.

Mit 4 Monaten ca. 4500 g. Ernährung zu Hause: 5×180 g Guigozmilch-Haferschleim+Paidolbrei mit Gemüse. Seltener Durchfälle. Nie Husten.

Seit 4. 10. 51 leichter Husten, Temp. bis 38,0. Durchfälle.

6. 10. 51: Spitaleintritt: Blasses, dystrophisches Kind, schreit fortwährend, hustet selten. Gewicht 5550 g, Länge 62 cm. Verminderter Hautturgor. Vergrößerte cervicale Lymphknoten. Zunge belegt, Soor im Rachen. Herz und Lungen o. B. Abdomen stark meteoristisch aufgetrieben. Tonus der Extremitäten etwas vermehrt. BSR 10/17, Hgb. 78 %, Leuco 14 000, Neutro 22 (Stabk. 12), Eos 0, Baso 1, Monoc. 24, Pz. 1, Ly 52. – Kind Rhesus positiv, Mutter Rhesus positiv. – Mantoux 1:100 negativ. – Bluttransfusion von 60 cc. Penicillin.

8. 10. 51: Pertussiformer Husten. 3 dyspeptische Stühle. In den folgenden Tagen wird das Abdomen kleiner, 1–2 geformte Stühle. Weniger Husten. AZ bessert sich. Langsamer Gewichtsanstieg.

26. 10. 51: Duodenalsaft stark schleimig, Lipase 0.

31. 10. 51: Duodenalsaft klar, gelblich, Diastase 0, Trypsin 0, Lipase 0. – Kein Husten mehr. – Hgb. 66 %, Leuco 16 400. – Gewicht 6700 g. – 3×1/2 Tabl. Pantozym tgl.

7. 11. 51: Recht guter AZ. Duodenalsaft schleimig, Diastase 256, Trypsin 0, Lipase 0,1, 1–2 geformte bis zerhackte Stühle pro Tag, käsig stinkend.

15. 11. 51: Eintägige Stuhlverhaltung. – Mit 6 1/2 Monaten Gewicht 6550 g. – Das Kind ist munter, hustet nie. Lungen ohne pathologischen Befund. – BSR 6/7, Hgb. 74 %, Leuco 14 600. Entlassung.

Mit 7 Monaten 8000 g, massige, sonst unauffällige Stühle, Trypsin negativ.

Gutes Gedeihen in den folgenden Monaten. Appetit mäßig, nur gesüßte Breie und Bananen beliebt. Stühle immer fest, stinken wenig bei eingehaltenem Regime.

Mit 14 Monaten 9000 g. Lebhaftes aber zartes Kind. Geht mit Unterstützung. Haut etwas blaß. Großes Abdomen. Stühle fast normalisiert. In letzter Zeit sporadisches Husteln und „Anstoßen“.

Mit 15 Monaten 9700 g. – Körpergröße 74 cm, mäßig großes Abdomen, stinkende dünne Stühle, Trypsin negativ, zuweilen leichtes husteln, Lungen o. B. Recht guter Allgemeinzustand.

Mit 20 Monaten 10 300 g, ständig Stuhlanomalien, Gewichtsstillstand bei strenger Diät und Substitutionstherapie mit Pankreasfermenten, Lungen o. B. Kurz darauf im Rahmen einer pandemischen Grippe plötzliche Erkrankung an schwerer Pharyngo-Tracheo-Bronchitis. Rasche Entwicklung einer Pneumonie mit bronchogenen Lungenabszessen, toxisches Zustandsbild, Ventilpneumothorax links. Exitus letalis innert weniger Tage im Alter von 22 Monaten.

Path.-anat. Diagnose: Congenitale cystische Fibrosis des Pankreas. Pankreatitis chronica. Sackförmige und diffuse Bronchiektasien links. Broncho- und peribronchiale, partiell abszedierende Pneumonie links. Pleuritis fibrinosa purulenta. Pyopneumothorax links. Diffuse Bronchiektasien rechts. Tracheobronchitis acuta purulenta. Pharyngitis actua. Akuter Milztumor. Trübe Schwellung der Nieren und der Leber. Hepatitis interstitialis mit Uebergang in Leberzirrhose (cholangitische Leberzirrhose). Atresie der Gallenblase und des Ductus cysticus. Allgemeine Anämie.

5. Mischformen (Tab. 3)

Wir rechnen 27 unserer 36 Fälle, d. h. 75 % von *Mc. der Mischform* zu. Es sind dies diejenigen Fälle, bei denen bald die Symptome von Seiten des Pankreas und des Darmes, bald die Symptome von Seiten der Lunge abwechselnd oder gemeinsam das Krankheitsbild beherrschen.

In 2 Fällen (25 a und 28 c) beginnen die intestinalen Symptome bereits am 2. Lebenstage, die Lungensymptome treten dagegen erst in der 3. resp. 4. Lebenswoche auf.

In 10 Fällen (2 b, 7 c, 2 d, 10 a, 15 b, 16 c, 27 c, 24 a, 23 d) nimmt die Erkrankung ebenfalls mit intestinalen Symptomen ihren Anfang aber erst im Durchschnitt in der 2.—3. Lebenswoche, 2 Fälle (3 f und 2 e) allerdings erst in der 12. resp. 28. Lebenswoche. Die Lungensymptome treten bei all diesen Fällen erst einige Wochen bis wenige Monate später auf.

Mit Lungensymptomen beginnen zwischen der 2. und 6. Woche 4 Fälle (22 b, 9 e, 7 a, 21 c), während einer (Fall 18 a) erst mit 24 Wochen manifest erkrankt. Der Beginn der intestinalen Symptome liegt 1 — 2 — 3 — 4 — 8 — 16 Wochen später.

In 8 Fällen (14 b, 9 e, 11 b, 8 f, 16 a, 12 b, 13 c, 26 b) treten die Symptome der *Mc.* ungefähr gleichzeitig im Darmtraktus und in den Lungen auf. Der Beginn liegt im Durchschnitt in der 4. Lebenswoche, nur Fall 13 c wird erst im Alter von 24 Wochen manifest krank.

*Zusammenfassend geht aus dieser Uebersicht hervor, daß ca. $\frac{3}{4}$ = 75 % unserer *Mc.* den Mischformen zuzurechnen sind. Der Großteil (23 Fälle) dieser 27 Mischformen beginnt bereits nach kurzer Latenzzeit innerhalb des ersten Lebensmonates mit manifesten Krankheitssymptomen, nur 4 dieser Fälle beginnen dagegen erst im Alter von 12 — 28 Wochen mit manifesten Krankheitserscheinungen.*

14 Fälle = 52 % beginnen mit intestinalen Symptomen; in 5 Fällen = 19 % werden die Lungensymptome primär manifest und in 8 Fällen = 30 % beginnt die Erkrankung ungefähr gleichzeitig in beiden Organsystemen klinisch manifest zu werden.

Verlauf: Das frühere oder spätere Auftreten der Lungensymptome leitet gewöhnlich in eine unheilvolle Phase über, welche die Kinder, sei es nach Wochen, Monaten oder Jahren wohl kaum jemals überleben. Es können wohl durch die Anwendung der Antibiotica die akut auftretenden Lungenentzündungen wieder zum Abklingen gebracht werden, doch treten nach unseren Erfahrungen die rezidivierenden pneumonischen Schübe vielfach in immer kürzeren Intervallen auf. Sie führen über kurz oder lang unter infektiös-toxisch-hypoxischen Erscheinungen zum exitus letalis.

Wenn sich das Vollbild der Erkrankung (Dyspepsien, manifeste Bronchiektasien und bronchopneumonische Prozesse) eingestellt hat, kann das unabwendbare, trauervolle Ende mit den heutigen Mitteln höchstens hinausgezögert werden. Zu einem gewissen Zeitpunkt werden alle Antibiotica wegen der auftretenden totalen Resistenz der Staphylococcen und Streptococcen unwirksam sein.

So hat Fall 2 e nach einer schweren Leidenszeit von rund 24 Monaten unter immer rezidivierenden pneumonischen Zuständen ein Alter von $2^{11}/_{12}$ Jahren erreicht.

Gewiß sind die Therapieerfolge der noch überlebenden Fälle 28 a ($7^{1}/_{12}$ J.), 16 e ($1^{10}/_{12}$ J.), 27 c ($2^{5}/_{12}$ J.), 24 a ($2^{10}/_{12}$ J.), 23 d ($3^{4}/_{12}$ J.), 14 c ($3^{6}/_{12}$ J.) und 26 b ($7^{2}/_{12}$ J.) recht ermutigend. Sie kamen z. T. mit schwersten bronchopneumonischen, asthmoiden und emphysematösen Zuständen ins Spital und konnten immer wieder in stark gebessertem Zustand entlassen werden. Doch alles sind Fälle mit Beginn der manifesten Symptome zwischen der 3. Lebenswoche und spätestens dem 6. Lebensmonat, weshalb wir fürchten, daß das über ihnen schwebende Damoklesschwert in nicht allzu ferner Zeit ihren Lebensfaden zerschneiden wird!

6. Symptomatologie

a. Geburtsgewicht: Von 35 Kindern unseres Krankengutes sind 27 Kinder am Termin geboren worden, und diese wiesen im Durchschnitt ein Geburtsgewicht von 3180 g auf, wobei das Maximalgewicht 4050 g und das Minimalgewicht 2500 g betrug. 8 weitere Kinder mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 2250 g (Maximalgewicht 2600 g und Minimalgewicht 1500 g) sind 4 bis 6 Wochen vor dem Termin geboren worden.

b. Latenzperiode: Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß die Periode bis zum Auftreten der ersten Krankheitssymptome bei den verschiedenen klinischen Verlaufsformen der Mc. eine recht unterschiedliche ist.

Bei den 3 Fällen mit Meconiumileus ist keine Latenzzeit vorhanden; sie zeigen schon in den ersten Lebensstunden das vollausgeprägte Bild des Ileus.

Die 3 foudroyant verlaufenden, vorwiegend pulmonalen Formen (Fall 4 a, 5 b, 6 b und 26 f) zeigen zwischen Geburt und Manifestwerden der Erkrankung eine Latenzperiode von höchstens 2 Wochen.

Bei den beiden rein resp. vorwiegend intestinalen Formen (Fall 20 a, 19 b) begannen die Symptome von Seiten des Darmtrakts selbst bei Brustmilchernährung schon am 3.—4. Lebenstage.

Bei den Mischformen äußerte sich die Krankheit, sei es von Seiten des Darmtrakts oder der Lungen, in den meisten Fällen nach einer kurzen Latenzzeit, die in 85 % der Fälle unterhalb eines Monats liegt. Nur in 15 % traten die Symptome erst im Alter von 3—7 Monaten auf.

Wir möchten besonders auf diese 4 Fälle von Mischformen mit einer *auffallend langen störungsfreien Latenzperiode* hinweisen. So betrug die Latenzzeit bei Fall 3 f 3 Monate, bei Fall 18 a 6 Monate, bei Fall 2 e und Fall 13 c je 7 Monate. Von diesen 4 Kindern wurde nur Fall 3 f während 3er Monate voll gestillt, wogegen die anderen 3 praktisch von Anfang an künstlich ernährt worden waren. Interessanterweise sind alle 4 Kinder während der Latenzperiode auch gut gediehen oder zeigten nur geringe Untergewichtigkeit. Lediglich bei Fall 3 f blieb das Längenwachstum zurück (Länge bei der Geburt 49 cm, mit 5 1/2 Monaten 50 cm).

Fall 3 f: *Latenzperiode von 3 Monaten. Mischform.*

K., Adrian, geb. 2. November 1945, J. Nr. 7112/46.

6. Kind. Normale Schwangerschaft. Rechtzeitige Spontangeburt, lebensfrisch. Geburtsgewicht 3750 g, 49 cm. 3 Monate voll gestillt, dann Zwiemilch mit Eledonzusatz wegen Milchschorf (zusätzliche Breie und Birchermüsli). Das Geburtsgewicht wurde nach 7 Tagen erreicht. Regelmäßige Gewichtszunahme. Gewicht nach 2 Monaten 4300 g, nach knapp 3 Monaten 4750 g. Bis dahin täglich 1 bis höchstens 2 typische Frauenmilchstühle.

Nach vollendetem 3. Monat Gewichtskurve schwankend. Mit 3 1/2 Monaten Gewicht 4300 g, gleichzeitig immer volle Windeln und zunehmend übelriechende Stühle. Trotz ausgesprochenem Heißhunger Gewicht bis zum 5. Monat immer unter 4500 g; die Mutter stellt jetzt beim Spülen des Nachtopfes mit kaltem Wasser oft fettartige Stuhlrückstände fest. Das Kind ist stets sehr munter und lebhaft. Mitte April 1946 (nach knapp 5 1/2 Monaten) rasch zunehmender Husten (Vater hatte Schnupfen), Nahrungsverweigerung. Darauf leichter Temperaturanstieg und Erbrechen. — Am 18. 4. 46 Einweisung.

Fall 18 a: *Latenzperiode von 6 Monaten. Mischform.*

U., Edmund, geb. 6. April 1950, J. Nr. 9796/51.

Mutter leidet an Asthma bronchiale, vermehrte Beschwerden während der sonst störungsfreien Schwangerschaft von Edmund.

Spontangeburt, Kind lebensfrisch. Geburtsgewicht 2850 g, Länge 49 cm. Physiologischer Ikterus nach 3 Tagen. 1 Woche voll gestillt, bis zum 9. Tag nachgeschöppelt, anschließend zu Hause Guigozmilch gezuckert. Mit 13 Wochen Reisschleim und Zwiebackmehl. Regelmäßige Gewichtszunahme. Mit 5 Monaten Gewicht 6300 g. (Ernährung: Gemüseschoppen, Orangen- und Rüblisatz, Bananen). Nie Verdauungsstörungen, 1 Stuhl pro Tag, geformt, Geruch unauffällig. Nie Husten. Mit 6 Monaten Gewicht 7350 g, erster Zahn. Mit 7 Monaten Freisitzen.

Seit Mitte Oktober 1950 (7 1/2 Monate) pfeifende Atmung, asthmoide Zustände. Mitte Dezember 1950 (8 1/2 Monate) setzt ein keuchhustenartiger Husten ein (angebl. Kontakt mit Pertussis), heftige Anfälle mit Herausgeben von Schleim oder Erbrechen. Gewicht schwankt um 7500 g. — Anfangs Januar 1951 asthmoide Bronchitis und anschließend Pneumonie. Besserung durch Penicillin.

Am 8. 3. 51 (11 Monate) 7800 g. Ohne Heilnahrung Stühle jetzt nur schleimig, sonst o. B. — Ab März 1951 weitere Fieberschübe und asthmoide Zustände, welche letztere jeder Therapie trotzen. Einweisung am 26. 4. 1951.

Fall 2 e: *Latenzperiode von 7 Monaten. Mischform.*

M., Hans Ulrich, geb. 19. Februar 1949, J. Nr. 9875/51.

5. Kind. 2 Geschwister an Pankreasfibrose mit Bronchiektasien gestorben.

Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 2500 g. Kind lebensfrisch. Nicht gestillt. Sofort Kuhmilchernährung, anfänglich $\frac{1}{3}$ Milch und bald $\frac{1}{2}$ Milch. Rasche und stetige Gewichtszunahme. Mit 3 Monaten Gewicht 4900 g, erhält jetzt zusätzlich Fruchtsäfte. Mit 5 Monaten Gewicht 6100 g, immer noch steigend bei sehr freier Ernährung. Appetit gut.

Ab 7. Monat (Mitte September 1949) Stühle massig, meist 2 Entleerungen pro Tag, Geruch auffällig. Gewicht schwankend. – 1. Zahn mit 8 Monaten.

Im Alter von 11 Monaten hausärztliche Kontrolle: Gewicht 7800 g, zartes, etwas blasses Kind, sehr munter und lebhaft, steht frei; guter Hautturgor, befriedigendes Unterhautfettpolster, kein Husten, Lungen o. B. Abdomen leicht vorgewölbt; 1 Stuhl pro Tag, geformt, gelbbraun, Geruch etwas aufdringlich.

Das Kind geht frei mit 14 Monaten. Ende März 1950 (14 Monate) Otititis media purulenta, heilt bei Lokalbehandlung relativ rasch ab, doch anschließend Husten. Jetzt gedeiht das Kind nicht mehr. Appetitlosigkeit. Gewicht sinkend. Stark stinkende, geformte Stühle. April 1950 Hustenanfälle, Karcheln, Temperatur afebril.

Einweisung am 19. 6. 1950 in schwerkrankem Zustand. Alter 1 Jahr 4 Monate. Gewicht 8430 g, Länge 77 cm.

Fall 13 c: *Latenzperiode von 7 Monaten. Mischform.*

W., Ernst, geb. 20. Januar 1948, J. Nr. 8395/48.

Normale Schwangerschaft. Spontangeburt am Termin. Geburtsgewicht 3250 g, Länge 52 cm, lebensfrisch. 3 Wochen voll gestillt, dann Zwiemilch und bald Veguminzugaben. Gutes Gedeihen.

Am 30. 1. 48 (im Alter von 10 Tagen) 3790 g, am 22. 3. 48 (im Alter von 3 Monaten) 4770 g. Stets sehr ruhiges Kind, trinkt sehr gut. Regelmäßige Gewichtszunahme bis anfangs Juli 1948 (Alter $5\frac{1}{2}$ Monate), dann Gewichtsstillstand. Bis dahin 1–2 mittelgroße Stühle pro Tag, Geruch unauffällig, nie Durchfälle. Nie Husten.

Anfangs August 1948 ($6\frac{1}{2}$ Monate) auffallend riechende Stühle die oft abscheulich stinken. 4–5 Stuhlentleerungen pro Tag, etwas groß, geformt bis breiig. Bäuchlein wird größer. Haut leicht runzelig. Sitzt frei mit 7 Monaten. – September 1948 Pockenimpfung durch Hausarzt, anschließend Pneumonie (nach Sulfanilamidgaben wieder afebril). Kind stets unruhig. Stets stinkende Stühle, jede Windel voll. – Einweisung am 8. 10. 48.

c. Allgemeinsymptome: Die Großzahl unserer kleinen Patienten machte beim Spitaleintritt einen schwer kranken Eindruck. Die Einweisung erfolgte meistens wegen Dystrophie, teilweise kompliziert durch schweren unbeeinflussbaren Husten oder anderweitig schwere Lungenerkrankungen.

Bei den Allgemeinsymptomen sind vorerst *schlechtes Gedeihen und Dystrophie* zu nennen. Die Mangelentwicklung setzt oft schon im frühesten Säuglingsalter ein oder zeigt sich bei den meisten Fällen im Laufe des ersten Lebenshalbjahres. So war mehr als die Hälfte unserer Kinder von Geburt an mangelhaft oder gar nicht gediehen. Oft wurde das *Geburtsgewicht*, das sich, abgesehen von einigen Frühgeburten, innerhalb der üblichen Grenzen hielt, nur mit starker Verzögerung wiedergewonnen. Alle 3 Säuglinge mit frühen, rein pulmonalen Symptomen (4 a, 5 b, 6 b) haben das Geburtsgewicht bis zum Ableben zwischen der 3. und 7. Lebenswoche nicht wieder erreicht. Demgegenüber kann über längere Zeit auch normale Gewichtszunahme erfolgen, wie unsere Fälle 2 e, 3 f, 13 c und 18 a zeigen. Diese 4 Kinder waren anfänglich während

einer von intestinalen und pulmonalen Symptomen freien langen Latenzperiode von 3 bis 7 Monaten gut gediehen (vergl. Seite 16). *Wissler* und *Zollinger* erwähnen ein 18 Monate altes pastöses Kind mit Normgewicht trotz frühzeitigen Fettstühlen und *Soeckenik* und *Thoenes* berichten über einen ähnlichen Fall von 12,2 kg Gewicht und 80 cm Länge im Alter von 17 Monaten.

Hat sich das Vollbild einmal eingestellt, so resultieren aus den chronischen Dyspepsien und rezidivierenden Bronchitiden und Bronchopneumonien dystrophische Zustände, die, wie schon *Andersen*, *Wissler* und *Zollinger* u. a. betonen, bis zur Atrophie führen können (unsere Fälle 2 b, 3 f, 12 b).

Geringe Gewichtszunahme, schwankender Gewichtsverlauf oder gar massiver Gewichtsverlust können in einzelnen Fällen zu einer Zeit beobachtet werden, wo andere Symptome noch kaum in Erscheinung treten (unsere Fälle 8 b, 10 a, 11 a).

Meistens läßt sich aber die schwere Assimilationsstörung ohne weiteres erklären. Sie kann bedingt sein: Einerseits rein intestinal durch Störung der Resorption aller Nahrungsstoffe, insbesondere aber des Eiweißes und Fettes infolge mangelnder Pankreasfermente (z. B. Fall 19 b und 20 a) oder andererseits vorwiegend toxisch-infektiös und hypoxisch bei den vorwiegend pulmonalen Formen (Fall 4 a, 5 b, 6 b, 26 f) oder letztendlich durch das Vollbild des Leidens (intestinale und pulmonale Symptome), wie es bei den Mischformen deutlich zu Tage tritt.

Bei un stetigem Wachstum standen bei unseren Fällen chronische Dyspepsien teils im Verein mit *Hydrolabilität* gewöhnlich im Vordergrund. Rapide Gewichtsverluste ließen sich fast durchwegs auf frisch einsetzende Erkrankungen der Lungen oder auf febrile Rezidive von bereits bestehenden Lungenprozessen zurückführen.

Regelmäßige Gewichtszunahme über eine größere Zeitspanne konnten wir nur selten beobachten, und Normgewichte sind bei bereits dystrophischen Kindern trotz langer und sorgfältiger diätetischer und medikamentöser Behandlung vielfach nur äußerst mühsam, wenn überhaupt zu erreichen.

Viele Kinder bleiben im *Längenwachstum* deutlich zurück. Fall 3 f wies mit 5½ Monaten bei 4350 g eine Länge von 50 cm (Soll 67 cm), Fall 2 e mit 2 Jahren 4 Monaten bei 8430 g eine Länge von 76 cm (Soll 87 cm) auf. Andererseits kann sich die Mangelentwicklung auch nur im Gewicht äußern wie Fall 18 a zeigt (12 Monate alt, Gewicht 7100 g, Länge 75,5 cm).

Nicht nur das Gewichts- und Längenwachstum bleibt zurück, sondern die Patienten zeigen eine allgemeine deutlich ausgeprägte *Hypotrophie* und *Hypoplasie* mit grazilem Körperbau, feinen Gliedern, leicht osteoporotischem Skelett, feinem und eher spärlichem Haarwuchs.

Die Hypoplasie dürfte zur Hauptsache Folge der intestinalen Resorptionsstörungen, aber auch durch das Vorliegen der chronisch infektiös-toxisch-hypoxischen Prozesse bedingt sein. Neuere Untersuchungen mit markiertem Eiweiß von *Lavik* et al. haben gezeigt, daß bei der Mc. die mittlere Ausscheidungsquote von Eiweiß 22,5 % an Stelle von 5 % bei Normalen beträgt.

Das Gleiche gilt für die Fette, die ebenfalls nur mangelhaft resorbiert werden, mit konsekutiver Hypcholesterin- und Hypolipämie. Ob neben den Resorptionsstörungen der *intermediäre Stoffwechsel* Störungen zeigt, die für die allgemeine Hypoplasie eine Rolle spielen, können wir noch nicht aussagen.

Bei der Dystrophie fällt meist ein *großes Abdomen* auf. Unsere beiden lebenden Patienten mit bis jetzt vorwiegend intestinalen Symptomen (Fall 6 a ist 9 Monate und Fall 17 b ist 14 Monate alt) manifestieren ihr Leiden zur Zeit lediglich durch geringe Hypoplasie, etwas blaße Haut, labile Verdauung und ein auffallend großes Abdomen. Die Ähnlichkeit mit dem Herterschen Infantilismus (Coeliakie) in Bezug auf dieses Symptom ist dabei unverkennbar.

Bei der Mc. steht öfters ein volles Gesicht, *Puppengesicht*, mit gut ausgefüllten Wangenpartien in starkem Kontrast zu den übrigen dystrophischen bis atrophischen Körperteilen (unsere Fälle 8 f, 15 b, 6 b, 11 b).

In sehr vielen Fällen ist uns eine eigentümliche *wulstige, grobe Formung der Lippen* aufgefallen, die in einem auffallenden Gegensatz zu der sonst eher graziilen, hypoplastischen allgemeinen Körperbeschaffenheit stand.

Die *Haut* als Spiegel manifester Krankheit ist meist trocken und blaß-grau, ohne daß eine starke Anämie zu bestehen braucht. Oft findet sich ein gelblicher Unterton. Livides Kolorit ist fast immer Ausdruck gestörter Atmung bei Lungenbeteiligung. Im Rahmen der Dystrophie ist der Hautturgor oft vermindert und das Fettgewebe stark bis völlig geschwunden, wogegen die *Hautelastizität* erstaunlich gut sein kann. Mehrere Kinder, hauptsächlich jene der pulmonalen Form, zeigten petechiale Hautblutungen als Ausdruck toxischer und septischer Gefäßschädigung (schwerste toxische Bronchopneumonie, Septicaemie).

Verminderter *Muskeltonus* ist jenseits des Säuglingsalters häufig, war aber nur bei Fall 8 f stark ausgeprägt. Eine Muskelhypertonie fand sich bei Fall 10 a im Alter von 3 Monaten.

Verminderter *Appetit* ist nach unseren Beobachtungen in allen Stadien der Krankheit die Regel. *Heißhunger*, von *Andersen* als charakteristisch erachtet, fand sich *nur* bei 2 Fällen (3 f und 13 c) in der Latenzperiode.

Frische oder aufflackernde entzündliche Lungenprozesse sind stets von *Fieberschüben* begleitet. Andererseits konnten wir mehrfach über längere Perioden subfebrile bis febrile Temperaturen beobachten, welche von grippalen Racheninfekten herrührten bei fehlender Verschlimmerung der Lungenerkrankung.

Bei wenigen Fällen konnten wir eine leicht vergrößerte *Milz*, wohl als Folge der chronischen Lungeninfekte, palpieren. Einmal fand sich eine große *Leber* (Fall 6 b, pathologisch-anatomisch: pyämische Metastasen und trübe Schwellung der Leber bei Staphylococcensepsis).

In *psychischer* Hinsicht haben wir innerhalb unseres Krankengutes keine erkennbaren Abnormitäten feststellen können. Von einigen Müttern wurde uns spontan über das auffallend ruhige Verhalten der Säuglinge seit der Geburt berichtet. Andere Patienten gebärdeten sich unter dem Vollbild der Krankheit sehr lebhaft und vergnügt. Ueber Ähnliches berichtet *Wissler*. Kommen die Patienten in das Kleinkindesalter oder sogar Schulalter, so zeigen sie doch meist eine allgemeine psychische und geistige, wenn auch meistens nur geringgradige Retardation, wie sie ja letztendlich bei der allgemeinen Hypoplasie zu erwarten ist.

d. Die Faeces bei der Mc.: Hauptmerkmal der Verdauungsstörung sind Stuhlanomalien von diarrhoischem Charakter. Sie treten in einem variablen Zeitpunkt auf, können den Symptomen von Seiten der Lungen lange vorangehen oder nach diesen einsetzen (s. Tab. 3). Bei der Mehrzahl unserer Fälle liegen

die ersten Zeichen der Verdauungsstörung und der Lungenerkrankung zeitlich ziemlich nahe beieinander, wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist. Die Stühle können in der Latenzperiode mehr oder weniger lange Zeit makroskopisch normal erscheinen, außer vielleicht einer geringen Zunahme der Zahl und der Größe, um dann allmählich durchfällig zu werden. Andererseits kann nach einer langen Latenzperiode rasch das Vollbild der Dyspepsie entstehen (Fall 2 e). In einigen unserer Anamnesen sind schon in den ersten Tagen nach der Geburt (Fall 20 a und 19 b) oder wenig später (Fall 2 b und 2 d) anhaltende Durchfälle vermerkt.

Bei 2 Brustmilchkindern (Fall 7 c und 2 d) sind bereits in der frühesten Stillperiode relativ massige *spinat-grüne*, glasige Stühle beobachtet worden, die nicht besonders auffällig rochen, aber den aromatischen Frauenmilchgeruch völlig vermissen ließen, ein Bild, das wir bei anderweitigen dyspeptischen Störungen noch nie gesehen haben.

Der Ausbruch der Dyspepsie scheint, wie auch *Wissler* erwähnt, gelegentlich in die Zeit kurz nach dem Abstillen zu fallen. Dies trifft für unsere Fälle 3 f, 8 f, 12 b, 15 b, 16 a und 23 d zu. Eine Erklärung hierfür darf wohl darin gesehen werden, daß die Fettspaltung beim natürlich ernährten Säugling teilweise durch die Frauenmilch-Lipase erfolgt. Nach *Andersen* wird der Krankheitsverlauf durch die Brustmilch-Ernährung nicht wesentlich beeinflußt. In diesem Sinne sprechen 3 unserer 4 Fälle mit langer Latenzperiode, die von Anfang an künstlich ernährt wurden. Jedenfalls ist die Störung der Fettresorption wohl die wichtigste Ursache für die Durchfälle; dies zeigte sich uns hauptsächlich durch die ausgesprochene Fettempfindlichkeit vieler Patienten.

Bei der meistens obligaten Halbmilchernährung, unter welcher die Säuglinge in Spitalbehandlung kommen, sind die Stühle der Anzahl nach vermehrt — wir haben bis 8 Entleerungen pro Tag gezählt —, zerhackt, seltener dünnbreiig, grünlich bis graugelb, vielfach massig, zeigen klebrige Beschaffenheit und verbreiten vielfach einen *penetranten „Käse-“Geruch*, der das ganze Zimmer verpestet. Der penetrante Gestank ist oft so charakteristisch, daß die Diagnose allein hieraus mit größter Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann. Auch die *Ausatmungsluft* und die *abgehenden Winde* zeigen häufig diesen penetranten Geruch.

Stehen die Kinder *jenseits des Säuglingsalters*, so ist die Krankheit im Hinblick auf die Verdauungsinsuffizienz kaum von der primären Coeliakie zu unterscheiden. Es werden massige, den Topf füllende, oft fettglänzende, durchdringend stinkende Stühle entleert, die vielfach an Kuhfladen erinnern und evtl. Gärung zeigen. Bei Berücksichtigung der Anamnese, der Lungenbeteiligung und der Ergebnisse der Duodenalsaftuntersuchung bietet die Differentialdiagnose meist keine besonderen Schwierigkeiten.

e. Der Duodenalsaft (Tab. 4): Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen des Pankreas bei Mc. (*Andersen, Züelzer, Farber, Zollinger*) haben ergeben, daß in den pathologischen Veränderungen des Pankreas Gradunterschiede von gering bis schwer bestehen. Dies dürfte auch erklären, warum der Beginn der manifesten klinischen Erkrankung von Seiten des Darmkanals eine verschieden lange Latenzperiode zeigt und weshalb der Pankreasfermentgehalt des Duodenalsaftes von Patient zu Patient nach Beobachtungen über Wochen oder Monate von „vermindert“ auf „null“ absinken kann.

Diese histopathologischen Feststellungen „in partim oder totalcystisch“ korrespondieren wohl mit den physiopathologischen Befunden im Duodenalsaft mit verminderten — stark verminderten — fehlenden Pankreasfermenten. Mit anderen Worten wird da, wo die Ausführungsgänge des Pankreas bei der Geburt nicht schon völlig verlegt sind (Mekoniumileus, frühintestinale Formen), die Schädigung im Laufe der Wochen, Monate oder ev. Jahre zunehmen und zu immer ausgeprägteren intestinalen Symptomen führen.

Die Untersuchung des Duodenalsaftes auf Diastase, Trypsin und Lipase ist die *wichtigste und zuverlässigste Methode* zur Erfassung der Pankreasinsuffizienz und dient bei klinisch vermuteter Mc. zur Sicherung der Diagnose.

Aber auch weitere Darmfermente zeigen ein pathologisches Verhalten. So zeigte *Reed et al.*, daß auch die Carboxypeptidase und das Chymotrypsin stark bis auf Werte von Null vermindert sein können. *Shwachman* hat fernerhin die schon längst bekannte Tatsache der erhöhten Viskosität des Duodenalsaftes viskosimetrisch genau nachgewiesen. In 250 Fällen von Mc. zeigten 87 % eine pathologische Viskosität unter 3 Min. und 13 % zeigten eine normale Viskosität, obwohl die Enzyme im Duodenalsaft fehlten.

Im Kinderspital Aarau ist seit 1946 bei allen auf Mc. verdächtigen Fällen der Duodenalsaft nach Möglichkeit untersucht worden. Es liegen die Resultate von 24 der insgesamt 36 an Mc. erkrankten Kinder vor. 2 der verbleibenden 12 Patienten starben an Meconiumileus bevor eine Sondierung hat vorgenommen werden können und den 10 restlichen war der Eingriff wegen bedrohlichen Allgemeinzustandes (Dyspnoe) nicht zuzumuten.

Die Sekretproben sind, teilweise unter Röntgenkontrolle, möglichst aus dem mittleren Drittel des Duodenums entnommen und jeweils ohne Verzug untersucht worden.

Sie waren oft schon makroskopisch abnorm beschaffen, nämlich zähflüssig oder schleimig oder beides, d. h. hochviskös. Dabei ist der Saft inhomogen, fetzig oder schollig, und er enthält öfters galleartige Klümpchen oder Eiterklümpchen, die nicht aufgelöst sind und aus den Bronchiektasien stammen. Gelegentlich ist der Gallegehalt gering, was ein Hinweis auf eine Sekretionsstörung im Gallen-Leber-System sein dürfte.

Unsere Methoden der quantitativen Analyse waren die folgenden:

Diastase nach *Wohlgemut* (unterer Grenzwert 512)

Trypsin nach *Fulda-Gross* (unterer Grenzwert 512)

Lipase nach *Freudenberg* (unterer Grenzwert 4,0–4,9 n/10 NaOH)

Bei der Lipasebestimmung haben wir die von *Freudenberg* festgestellte Aktivierung der Lipase durch die Gallensäure erst bei den jüngsten Beobachtungen berücksichtigt. *Freudenberg* konnte zeigen, daß die Fettspaltung noch erreicht werden kann, wenn dem Duodenalsaft glykokolsaures Natrium zugesetzt wird: „Es ist ein Hinweis, daß genügende Mengen an Gallensäuren erforderlich sind, um eine erfolgreiche Lipaseleistung sicherzustellen“.

Bei der Beurteilung der Fermentwerte des Duodenalsaftes ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese bei den Frühgeburten die angegebenen unteren Grenzwerte stark unterschreiten können. Bei der Diastasebestimmung ist zu beachten, daß die Diastase bis gegen den 6. Lebensmonat physiologischer-

weise noch fehlt oder in nur geringer Menge vorhanden ist. Fernerhin zeigen auch unsere Bestimmungen bei ernährungsgestörten und schwer kranken Säuglingen z. T. sehr niedrige Werte, doch erholt sich die Fermentausscheidung sehr rasch bei Besserung des Allgemeinzustandes, während sie bei Pankreasfibrose im Verlaufe der Beobachtung, d. h. mit Zunahme der pathologischen Veränderungen im Pankreas, weiterhin gegen oder auf die Nullwerte absinkt (z. B. Fall 7 c, 15 b).

Tabelle 4: *Duodenalsaft-Untersuchungen*

Fall	Name	Datum	Alter	Diastase	Trypsin	Lipase
				Norm-Wert > 512	> 512	> 4,0 - 4,9
1 f	F. Johann	23. 2. 51	1 Mt.	4	0	0
		11. 4. 51	2 ² / ₃ Mt.	8	0	0,075
2 d	M. Kurt	18. 12. 47	2 Wo.	0	128	2,0
		3. 2. 48	2 Mt.	16	512	0,8
2 e	M. Hansulrich	21. 6. 51	1 J. 4 Mt.	256	0	0,4
		30. 7. 51	1 J. 5 Mt.	16	0	0,3
3 f	K. Adrian	8. 5. 46	6 Mt.	0	64	4,62
7 a	B. Urs	3. 2. 47	2 Mt.	512	256	2,8
7 c	B. Urs peter	4. 3. 49	2 Wo.	64	512	3,2
8 f	A. Max Bruno	17. 6. 47	3 Mt.	0	0	0
9 e	A. Jörg	12. 8. 48	2 Mt.	256	512	2,9
10 b	L. Silvia	12. 1. 55	6 Mt.	0	0	0
11 b	B. Hans	10. 12. 47	4 Mt.	256	128	2,5
12 b	K. Monika	30. 8. 48	5 Mt.	8	—	0
13 c	W. Ernst	29. 10. 48	9 Mt.	32	128	0,4
		24. 11. 48	10 Mt.	128	64	1,4
14 b	Z. Gertrud	10. 11. 48	2 Mt.	128	64	0
15 b	K. Margrit	31. 5. 48	5 Mt.	32	128	3,1
		31. 12. 48	12 Mt.	64	32	0,4
16 a	E. Markus	9. 2. 49	4 Mt.	0	32	0,6
16 e	E. Adrian	26. 2. 54	3 Mt.	64	> 4096	0
		4. 3. 54	3 ¹ / ₂ Mt.	128	> 4096	0,2
		24. 3. 54	4 Mt.	64	> 4096	0
18 a	U. Edmund	1. 5. 51	11 Mt.	256	0	0,1
19 b	B. Josef	31. 10. 51	6 Mt.	0	0	0
		7. 11. 51	6 ¹ / ₃ Mt.	256	0	0,1
20 a	L. Erika	23. 11. 51	2 Mt.	0	0	0
23 d	M. Josef	27. 10. 52	6 Mt.	0	0	0
24 a	R. Gaby	17. 6. 53	6 Mt.	0	0	0
25 a	S. Urs	31. 8. 53	2 Wo.	512	0	0,2
27 c	K. Urs	30. 3. 54	11 Mt.	—	—	0
28 a	Z. Cécile	4. 5. 55	6 Wo.	6	0	0

Aus der Tabelle 4 ist zu ersehen, daß in der Großzahl der Fälle die Werte für Diastase, Trypsin und Lipase konform stark erniedrigt sind. Wir fanden überall Diastasewerte, die höchstens an der untersten Grenze der Norm liegen. Dasselbe gilt für das Trypsin mit Ausnahme von 16 e, wo wiederholt abnorm hohe Werte bei gleichzeitigen Lipasewerten von 0 gefunden wurden. Die Lipasewerte schwanken zwischen 0 und der untersten Grenze der Norm; nur einmal fand sich (Fall 3 f) der Wert eher höher als der untere Grenzwert.

Die *Lipasewerte* geben nach unseren Erfahrungen die *eindeutigsten Ergebnisse*; die Trypsinwerte dagegen liegen häufig noch an der unteren Grenze der Norm. Dies dürfte auch bei alleiniger Trypsinbestimmung die Diskrepanz der in der Literatur verschiedentlich mitgeteilten Fälle von „normaler“ resp. nur „leicht verminderten“ Pankreasfunktion bei Vorliegen von Lungensymptomen erklären!

f. Der Trypsintest im Stuhl.

Zur Vororientierung verwenden wir immer den Trypsin-Filmtest nach *Shwachman* um die Trypsinaktivität im Stuhle zu bestimmen. Dieser Test ist recht zuverlässig, doch sind immer nur die Resultate mehrfacher Untersuchungen verwertbar. So fand ihn *Shwachman* bei 113 Fällen von Mc. mit negativem Trypsin im Duodenalsaft 96 mal im Stuhle ebenfalls negativ.

Der Test kann unspezifisch positiv werden durch die Anwesenheit von Magenpepsin, durch proteolytische Fermente des Duodenalsaftes, durch proteolytische Fähigkeiten der Bakterien und durch die Anwesenheit von Urin im Stuhle; der Urin enthält eine Protease, welche die Gelatine des Testfilmes zu verflüssigen vermag (*Andersen, G. v. Muralt*).

Wir arbeiteten zuerst mit Stuhlverdünnungen von $\frac{1}{5}$ und $\frac{1}{10}$ in Wasser, neuerdings in 5% Na-bicarbonat, welches das Magenpepsin, die hauptsächlichste Fehlerquelle, auszuschalten vermag.

Bei 20 Fällen, in welchen wir den Filmtest mit Stuhl angewendet haben, fiel er bei der ersten Untersuchung 18 mal negativ aus. In 2 Fällen war die Erstuntersuchung positiv; bei wiederholten Untersuchungen wurde er aber ebenfalls negativ. Es kann aber auch so sein, daß die Erstuntersuchung negativ ausfällt und bei wiederholten Untersuchungen (selbstverständlich ohne Substitutionstherapie) der Trypsintest immer wieder einmal positiv wird.

Wertvoll finden wir den Trypsintest auch zur *Beurteilung der Substitutionstherapie*. Wird genügend Trypsin verabreicht, fällt der Test positiv aus, wird zu wenig oder ein Präparat von geringer Wirksamkeit verabreicht, so bleibt das Resultat negativ.

g. Untersuchungen des Stuhles auf Neutralfett, Fettsäuren und Kohlehydrate.

Der Ausfall der Pankreaslipase bedingt eine starke Resorptionsstörung der Fette. *Bodian* fand in 52 Fällen von Mc., daß der Fettgehalt 41,5% des Trockengewichtes der Stühle ausmachte. Diese vielfach starke Fettresorptionsstörung zeigt sich klinisch schon im Fettglanze der Stühle. Es handelt sich besonders um *Neutralfette*, welche einen stark positiven Ausfall der Sudanprobe ergeben. Bei Ausfall der Pankreaslipase vermag im allgemeinen die Magen- und Darmlipase nicht in genügendem Ausmaß vikariierend einzuspringen; daraus erklärt sich der negative Befund betr. Fettsäuren. Doch findet sich gelegentlich auch eine größere Menge von *Fettsäuren*, als Zeichen dafür, daß

die Magen- und Darmlipase oder die Darmbakterien in größerem Ausmaß vikariierend einzuspringen vermögen. Die Resorption bleibt aber in diesen Fällen trotz dem Abbau mangelhaft, was auf eine Störung in der Galleausscheidung hindeuten dürfte.

Diese Stuhluntersuchungen auf Fett, Fettsäuren und Stärke sind in unserem Krankengute regelmäßig durchgeführt worden und ergaben uns wertvolle Aufschlüsse über das Ausmaß der Resorptionsstörungen. Die Resorptionsstörungen unterliegen nach unseren Beobachtungen auch bei konstanter Ernährung und ohne Substitutionstherapie erheblichen Schwankungen, d. h. zwischenhinein fanden sich bei vielen unserer Fälle immer wieder Stühle mit kaum übernormalem Fettgehalt.

Auch die Ausscheidung der *Stärke* war in unseren Untersuchungen meist erhöht, was wohl nur z. T. durch die mangelnde Diastasesekretion, wohl aber zur Hauptsache durch den verminderten bakteriellen Abbau infolge der bestehenden Dyspepsie mit ihrer raschen Darmpassage bedingt sein dürfte.

Tabelle 5: *Fettausscheidung bei Eiweißmilchernährung (gesicherte Mc.)*

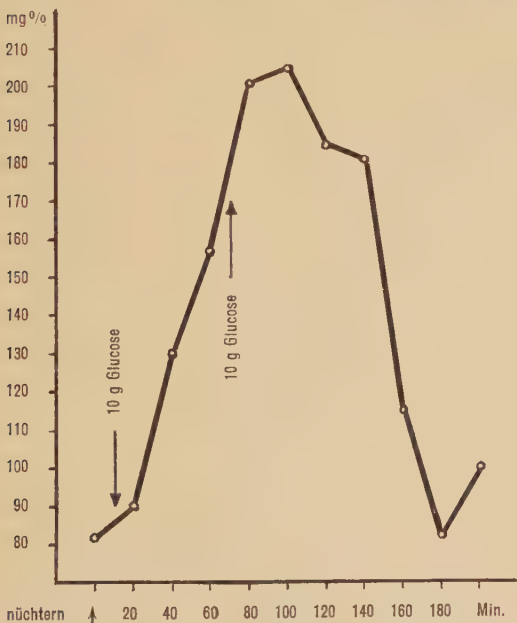
	Sudan	Stuhl CH3COOH	Lugol	Diastase	Duodenalsaft Trypsin	Lipase
<i>19 b, B. Joseph</i>						
5. 11. 51 (1. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
(2. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
(3. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
6. 11. 51	neg.	neg.	neg.	—	—	—
7. 11. 51	neg.	neg.	neg.	256	0	0,1
<i>2 e, M. Hansulrich</i>						
21. 6. 51	neg.	neg.	neg.	2056	0	0,4
25. 6. 51 (1. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
(2. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
(3. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
26. 6. 51 (1. Port.)	neg.	neg.	+	—	—	—
(2. Port.)	neg.	neg.	+	—	—	—
(3. Port.)	neg.	neg.	+	—	—	—
<i>23 d, M. Joseph</i>						
24. 10. 52	neg.	neg.	neg.	—	—	—
26. 10. 52	neg.	neg.	neg.	—	—	—
27. 10. 52 (1. Port.)	neg.	neg.	neg.	—	—	—
(2. Port.)	neg.	neg.	neg.	0	0	0
1. 11. 52	neg.	neg.	neg.	—	—	—

Interessant sind unsere Beobachtungen bei der *Ernährung mit Eiweißmilch* (Ursa der Firma Berneralpen Milchgesellschaft, Stalden, Schweiz) (Tab. 5). Wir fanden schon ohne Fermentsubstitutionstherapie allein bei Uebergang auf Eiweißmilch, welche wir wegen ihrer Vollwertigkeit an Nahrungsstoffen, insbesondere an Eiweiß und Fetten, als Basisdiät bei allen unseren Säuglings- und Kleinkinder-Mc. verwenden, meist einen starken Rückgang in der Fettausscheidung.

Bei Fall 19 b, 2 e und 23 d waren z. B. im Sudan- und Essigsäurepräparat schon ohne Substitutionstherapie oft über längere Zeit keine Neutralfette und Fettsäuren nachzuweisen, trotzdem im Duodenalsaft extrem niedrige Lipasewerte gefunden wurden. Offenbar können infolge der feinen Dispersion der Nahrung (*Baumann*) die im Dünndarm noch spärlich vorhandenen Lipasen rascher in die kleinen Fettröpfchen eindringen und so den Abbau der Neutralfette in die resorbierbaren Fettsäuren in großem und genügendem Ausmaße bewirken.

h. Die endokrine Funktion des Pankreas (Tab. 6).

Diese ist bei der Mc. selbst in den Fällen, bei welchen es durch die Fibrose und die fettige Degeneration des Pankreas zu einer starken Reduktion (*Schultze-Jena*) der Langerhansschen Inseln kommt, nur wenig gestört. Doch können die Zuckerbelastungskurven gelegentlich pathologisch ausfallen, und man erhält Kurven wie beim Diabetes mellitus. Bei *Harper* und *Lowe* et al. zeigen die Kurven in 23 Fällen von Mc. mehrheitlich einen starken Anstieg, der sich differentialdiagnostisch verwenden lasse. Daß die Ergebnisse der doppelten Traubenzuckerbelastung mit einiger Vorsicht zu bewerten sind, geht aus Kontrolluntersuchungen von *Schäfer* und *Werner* hervor; danach findet sich bei



Tab. 6: Praediabetische Blutzuckerkurve (Fall 16 a)

gesunden Säuglingen bis zu 68 % und bei Kleinkindern bis zu 80 % dieser Kurvenverlauf! Es sind einige Fälle von Mc. mitgeteilt, bei welchen eine transitorische Glykosurie, ja selbst das Auftreten eines echten Diabetes mellitus (*Fanconi* und *Botsztejn*, *Glanzmann*, *Freudenberg*, *Shwachman*) beobachtet wurde.

Wir haben in unserem Krankengut weder eine transitorische Glykosurie noch einen echten Diabetes beobachten können, auch nicht in Fällen, welche mit einer pathologischen Zuckerbelastungskurve einhergingen. Als Beispiel einer pathologischen Zuckerbelastungskurve sei Tab. 6 (Fall 16 a) mit einer praediabetischen

Kletterkurve angeführt; eine Glykosurie bestand nie. Später konnte bei diesem Fall histopathologisch am Inselapparat kein abnormer Befund erhoben werden.

i. Avitaminose.

Infolge der starken Fettresorptionsstörung war a priori anzunehmen, daß bei der Mc. Avitaminosen durch verminderte Resorption der fettlöslichen Vitamine A und D auftreten können. Von *Andersen* wurde ursprünglich die Pathogenese der Mc. in einer A-Avitaminose, resp. Hypovitaminose gesehen. Diese Arbeitshypothese mußte aber später fallen gelassen werden. Daß das Blut infolge der gestörten Resorptionsverhältnisse einen verminderten Spiegel an A- und D-Vitaminen zeigt, ist ja mehr als verständlich, ebenso, daß die Cholesterin- und Fettbelastungskurven einen weniger starken Anstieg zeigen als bei Gesunden.

Die *physiologische Sättigungsspanne* des Organismus ist aber sehr groß, wie das *Baumann* für das C-Vitamin zeigen konnte. Und dies dürfte auch der Grund sein, warum es trotz verminderter Sättigung des Organismus mit A- und D-Vitaminen bei der Mc. nur selten zu klinisch manifesten Avitaminosen kommt.

Ein weiterer Faktor ist unseres Erachtens sehr zu berücksichtigen: Die Mc. zeigen, wie schon angeführt wurde, nur eine *geringe Wachstumstendenz*. Diese geringe Wachstumstendenz vermindert aber den Bedarf des Organismus an Vitaminen. Dies zeigt sich auch in unserem Krankengut an Mc., in welchem nur bei Fall 2 e im Alter von $1\frac{4}{12}$ J. eine Rachitis sanata und bei Fall 2 d im Alter von $\frac{3}{12}$ J. eine Craniotabes festgestellt werden konnte. Das ist eine Frequenz von Rachitis, die weit unter der Frequenz sich normal entwickelnder Säuglinge und Kleinkinder liegt, — eine niedrige Frequenz, wie wir sie aber von allgemeinen Hypoplasien und Hypotrophien anderer Genese zu sehen gewohnt sind!

Hingegen finden sich sehr oft *Skelettosteoporose* und angedeutete mehrfache Wachstumslinien, die auf Resorptionsstörungen der Knochensalze, resp. auf den schubartigen Verlauf der Erkrankung hinweisen.

k. Eiweiß-Blutbild

(Tab. 7 und 8). Bei Darmerkrankungen mit chronischen Durchfällen können sich ganz allgemein neben Störungen im Wasser- und Mineralhaushalt früher oder später durch Eiweißverlust im Stuhl direkt *Eiweißmangelzustände* im Blut einstellen. Diese Tatsache gilt, wie schon länger bekannt, beispielsweise auch für die Coeliakie (*Fanconi*) und für pankreatogene

Tabelle 7: *Humorales Blutbild (Gesamteiweiß)*

		Alter	Serum-Eiweiß Norm 5,6–6,6 %	Alb.: Glob.	Viskosität
2 d	M. K.	2 Mon.	4,40 %	60:40	1,4
2 e	M. H.	2 J. 4 Mon.	6,90 %	80:20	1,9
11 b	B. H.	2 Mon.	4,86 %	75:25	1,4
13 c	W. E.	9 Mon.	7,52 %	70:30	1,7
15 b	K. M.	12 Mon.	6,80 %	55:45	1,7
16 a	E. M.	3 Mon.	5,72 %	70:30	1,5
25 a	S. U.	4 Mon.	5,64 %	—	—

Diarrhoen bei Erwachsenen (*Kilian und Ingelfinger, Markoff*). Klinisch wichtig sind außerdem Hypoproteinaemiebefunde bei chronischen Infekten. Dementsprechend sind auch bei der Mc. Eiweißmangelzustände zu erwarten. Einzelne Mitteilungen über Hypoproteinaemie, teilweise kombiniert mit allgemeinen Oedemen, stammen von *Garsche, Wissler und Zollinger, Andersen, Glanzmann*.

Unsere Untersuchungen betreffen Patienten mit länger dauernden Dyspepsien und chronischen Lungeninfekten. Die Fälle 2 d und 16 e (Tab. 7 und 8) mit relativ niedrigen Gesamteiweißwerten zeigten nur diskrete Oedeme der Füße, die übrigen waren frei von Oedemen.

Bei 10 weiteren Patienten mit dem Vollbild der Krankheit liegen *mikroelektrophoretische Untersuchungen* (Tab. 8) des Serums vor. Bei den Fraktionen fällt bei einigen Fällen (Fall 1 f, 2 e, 18 a, 24 a, 26 b) eine leichte bis mäßige *Vermehrung der Gamma-Globuline*, vorwiegend auf Kosten der Albumine auf. Dieser Befund ist *unspezifisch* und entspricht etwa dem Bilde des *chronischen Infektes*. Der Typus der frischen akuten Entzündung mit Vermehrung der Alpha-Globuline kommt z. B. bei Fall 16 e und 24 a, 25 a und 27 c zur Darstellung. Bei Fall 16 e und 23 d deuten, entsprechend dem klinischen Bilde die niedrigen Werte des Gamma-Globulins wohl auf die stark herabgesetzte Abwehrkraft hin.

Tabelle 8: *Humorales Blutbild (Mikroelektrophorese)*

Alter			Gesamteiweiß	Albumin	Alpha-1 Glob.	Alpha-2 Glob.	Beta-Glob.	Gamma-Glob.
				(58 %)	Normalwerte: (A 1 + A 2 = 14 %)		(13 %)	(11 %)
1 f	F. J.	3 Mon.	6,08	54,5 %	3,5 %	11,0 %	8,0 %	23,0 %
2 e	M. H.	2 J. 4 M.	6,80	44,5 %	4,5 %	14,0 %	11,5 %	25,5 %
18 a	U. E.	13 Mon.	6,08	53,5 %	5,0 %	11,5 %	11,5 %	18,5 %
16 e	E. A.	3½ Mon.	3,93	63,5 %	9,5 %	11,0 %	12,0 %	4,0 %
		9 Mon.	6,51	55,5 %	6,5 %	12,0 %	12,5 %	13,0 %
23 d	M. J.	7½ Mon.	6,35	57,5 %	7,5 %	13,5 %	15,5 %	6,0 %
24 a	R. G.	1 J. 9 M.	5,15	50,5 %	10,0 %	13,0 %	9,0 %	17,5 %
25 a	S. U.	4 Mon.	4,81	50,5 %	8,5 %	17,0 %	10,0 %	14,0 %
26 b	M. T.	6 J. 3 M.	7,99	43,0 %	6,5 %	12,0 %	11,5 %	27,0 %
26 f	M. N.	4 Mon.	6,50	51,0 %	8,0 %	15,5 %	13,5 %	12,0 %
27 c	K. U.	11 Mon.	6,10	55,5 %	10,0 %	10,5 %	10,5 %	13,5 %

I. Morphologisches Blutbild (Tab. 9, 10, 11, 12).

Rotes Blutbild: Wie *Andersen, Wissler und Zollinger, Lowe* et al. und andere festgestellt haben, sind *Anaemien* erheblich seltener als nach dem schweren chronischen Krankheitsbild zu erwarten wäre. Bei unseren 36 Patienten wurden nur in 2 Fällen Haemoglobinwerte unter 60 % registriert, so bei Fall 4 a (pulmonale Form) kurz vor dem Tode minimal 42 % bei 2,23 Mill. Erythrocyten und bei Fall 20 a (vorwiegend intestinal, lebt) vorübergehend 52 % bei 3,19 Mill. Erythrocyten. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder, die den 3. Monat überlebten, schwankte der Haemoglobingehalt

zwischen 70 % und 80 %, bei einer Minderzahl war er höher. Die Färbeindizes deuteten dabei vorwiegend auf ein normochromes, seltener auf ein leicht hypochromes oder hyperchromes Blutbild. Der Unterschied zum Herterschen Infantilismus, der gewöhnlich mit einer hypochromen Anaemie einhergeht, ist im grossen ganzen deutlich.

Im *weißen Blutbild* spiegelt sich der Verlauf des Lungeninfektes.

Bei den Fällen, bei welchen die bronchiektatischen Veränderungen mit chronischer Bronchitis und ohne pneumonische Komplikationen im Vordergrund standen, fanden wir meist einen nur mäßigen Leucocytenanstieg mit zuweilen ausgesprochener Lymphozytose. Gerade in diesen Fällen kann bei Vorliegen eines pertussiformen Hustens die Differentialdiagnose gegenüber Pertussis allein aus dem Blutbild kaum gestellt werden, wobei allerdings das Bestehenbleiben der Eosinophilie einen gewissen Schluß erlaubt. (Tab. 9).

Tab. 9:	Fall	Leuco	Neutro	Stabk.	Eos	Baso	unr. Leuco	Monoc.	Lympho	Senkung
Lymphzytose bei vorwiegend chron. Bronchitis ohne pneumonische Komplikation	9 e	16 800	48,5	19	5,5	0	1,5	3,5	41	16/30
	10 a	23 200	44,5	19	2	1	1,5	4,5	46	2/4
	7 a	15 400	40,5	26	1,5	0	0	1,5	55	3/5
		17 400	38,5	27	5,5	0	6	1,5	48,5	3/14
	13 c	11 000	33,0	10	0	0	1	2	64	4/9
		16 400	37,0	17	2,5	0	0	1,5	58,5	2/5

Frisch auftretende und rezidivierende febrile Bronchitiden und Bronchopneumonien sind meistens von einer starken neutrophilen Leucocytose mit Linksverschiebung begleitet. Wie *Wissler* und *Zollinger* konnten wir feststellen, daß im akut entzündlichen Blutbild die Eosinophilen auch ohne das Bestehen einer asthmatischen Bronchitis nicht immer verschwinden (Tab. 10).

Tab. 10:	Fall	Leuco	Neutro	Stabk.	Eos	Baso	unr. Leuco	Monoc.	Lympho	Senkung
Leucocytose mit Linksverschiebung bei akuter Bronchopneumonie	4 a	18 400	72,5	10	2	0	0	2	20,5	3/4
		16 500	75,0	58	5	0	0	0	19,0	18/34
	6 b	25 200	78,5	55	0,5	0	6,5	1	13,5	3/6
		13 600	55,5	43	0	0	5	2,5	33	11/19
	11 b	30 200	73,5	12	1	0	0	2	23,5	21/43
		33 400	73,5	14	0	0	1	2,5	23	19/36
	12 b	27 600	69,0	6	1,5	0	0	0,5	29	2/5
		38 400	76,0	10	3	0	0	1	20	3/6
	2 e	18 400	73,0	8	0	0	0	5,5	21	25/42
		15 400	76,0	35	0	0	0	4,5	19	12/21

Bei 12 Patienten mit typischen bronchiektatischen Erscheinungen ging die Lungenerkrankung zeitweise mit einer mehr oder weniger starken asthmoïden Bronchitis einher. 5 dieser Fälle zeigten (Tab. 11) eine Eosinophilie zwischen 5 % und 15 %.

Tab. 11:	Fall	Leuco	Neutro	Stabk.	Eos	Baso	unr. Leuca	Monoc.	Lympho	Senkung
Eosinophilie bei asthmoïder Bronchitis	14 b	14 600	29	14	9	0	2	1	59	13/23
	7 c	10 000	21	7	9	0	4	2	63	4/9
		22 400	25	6	15	0	0	4	56	5/13
	2 b	19 400	43,5	5,5	11	0	0	9	35,5	1/2
	2 c	12 600	32	5	6	0	0	0,5	55	12/22
		13 400	39	8	7	0	0	0,5	47	9/18
	16 a	14 200	28	12	7	0	0	3	62	33/52
		13 800	15	8	5	0	0	1	79	17/39

Fall 19 b und 20 a mit fast reinen intestinalen Symptomen wiesen trotz negativen Befunden am Respirationstrakt und trotz afebrilen Temperaturen eine ausgesprochene, wenn auch nicht sehr starke Leucocytose auf. Nur diskrete pulmonale Symptome (leichtes, für die Eltern unauffälliges Hüsteln) deuteten auf die latente Lungenerkrankung hin (Tab. 12).

Tab. 12:	Fall	Leuco	Neutro	Stabk.	Eos	Baso	unr. Leuco	Monoc.	Lympho	Senkung
Weißes Blutbild bei fast rein intestinaler Form (keine oder nur diskrete pulmonale Symptome)	20 a	12 200	36,5	4	9	0,5	0	6	48	2/3
		8 400	29,0	0	10	0	0	7	54	5/10
		15 200	51,5	0	1	1	0	12,5	37	4/9
		16 400	42,0	4	2,5	0	0	5,5	42	6/13
	19 b	14 000	22,0	12	0	1	0	24	52	10/17
		15 800	—	—	—	—	—	—	—	—
		13 200	—	—	—	—	—	—	—	5/9
		16 400	62,0	8	0,5	0	0	8,5	29	6/7

Die *Senkungsreaktion* war, entsprechend den pulmonalen Vorgängen, gewöhnlich beschleunigt. In 9 Fällen mit schon länger bestehendem Lungeninfekt und erhöhten Leucozytenzahlen fanden sich temporär normale Senkungswerte.

Den Symptomen von Seiten der Lungen liegen die bereits angeborenen oder ev. erst früh post-natal sich entwickelnden Bronchiektasien zu Grunde. Die meist cylindrischen und nur selten sackförmigen Bronchiektasien, welche infolge der Stauung durch das äußerst visköse Bronchialsekret zustande kommen, sind besonders diffus in den Unterlappen, vielfach aber auch in allen übrigen Lappen lokalisiert.

An einem größeren Krankengut betrachtet, erweist sich das klinische Erscheinungsbild der Lungenerkrankung als recht charakteristisch. Häufig stellten sich nach einer mehr oder weniger langen Latenzzeit (s. Tab. 3) ein Schnupfen oder eine banale Pharyngitis ein, und diese lösen dann sekundär das entzündliche Geschehen in den bis dahin stumm verbliebenen Bronchiektasien aus. Dieses offenbart sich in einer mehr oder minder starken Bronchitis, die von einem uncharakteristischen, häufiger aber *pertussiformen* oder *Staccato-Husten*, begleitet wird. Der pertussiforme Husten ist oft derart typisch — so bei vielen unserer Mischformen —, daß die Unterscheidung von der echten Pertussis vorerst Schwierigkeiten bereiten kann. In 3 unserer Fälle lautete denn auch die Einweisungsdiagnose auf Keuchhusten, und bei einem davon war bereits eine allerdings erfolglose Behandlung mit Pertussis-Vaccine eingeleitet worden. Ein Säugling, welcher möglicherweise Kontakt mit Pertussis hatte, zeigte ein so typisches Pertussis-Blutbild, daß der Keuchhusten als konkomitierende Krankheit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Bei genauer Kontrolle zeigt sich fast immer, daß die Hustenanfälle in die Länge gezogene quälende, gewöhnlich fruchtlose Attacken sind, denen die *Reprisen fehlen*, die aber mit Erbrechen schleimig-eitriger foetider Massen enden und sogar gelegentlich, besonders bei stark hypoxämisch geschädigten Säuglingen, zu einer richtigen *Apnoe* führen können.

Eitriges Erbrechen wurde mehrmals außerhalb von Hustenanfällen, meist im Anschluß an das Trinken, beobachtet (Fall 8 f, 9 e, 13 c, 14), bei 2 Säuglingen (Fall 5 b und 7 c) zu einer Zeit, da noch kein Husten bestand und die physikalische und röntgenologische Untersuchung der Lungen negativ ausfiel. In den letzteren beiden Fällen wiesen nur die hohen Leukozytenzahlen auf entzündliche Vorgänge hin. Das Erbrochene bestand jeweils vorwiegend aus Schleim, Kokkeneiter (*Staphylokokkus aureus* und *Streptokokken*) und Massen von zerfallenden Epithelien aus dem Respirationstraktus.

Häufig gesellt sich dann eine *Bronchitis von asthmoidem Charakter* hinzu, die über Wochen und Monate dauern kann und vielfach therapeutisch gänzlich unbeeinflussbar bleibt. Sie führt zu stärkster Dyspnoe mit mehr oder weniger starker chronischer Hypoxämie mit deutlicher allgemeiner Cyanose, im Laufe der Zeit zu *Trommelschlägerfingern* und starken Deformationen des Thorax. Häufig stellt sich ein *Emphysem* mit extremem Tiefstand des Zwerchfells ein. Bei 2 Säuglingen fand sich neben dem Emphysem eine partielle *Atelektase*, bei Fall 14 b im rechten Unterlappen, bei Fall 12 b im rechten Oberlappen.

Die weitere Entwicklung der Lungenkomplikationen geht von der meist chronischen basalen Bronchitis zur generalisierten Bronchitis, weiter über einzelne oder multiple bronchopneumonische Herde bis zur Infiltration ganzer Lungenlappen, teilweise gefolgt von Lungenabszeß und eitriger Pleuritis, Pyo-

pneumothorax, Mediastinitis, eitrige Perikarditis etc. Entsprechend dem häufigsten Sitz der Bronchiektasien finden sich die schwersten Lungenveränderungen in den Unterlappen oder im rechten Oberlappen.

Röntgenologisch findet man ganz zu Beginn der manifesten Lungenerkrankungen für das Alter zu stark prononcierte Hili mit deutlich verbreiteten Strängen in die Unterfelder und ev. ein mehr oder weniger starkes Emphysem. Das Emphysem kann bei den asthmoiden Bronchitiden ganz im Vordergrund stehen und so stark sein, daß die verstärkte Hiluszeichnung vollständig verschwindet. Bei längerer Lebensdauer und Zunahme der peribronchitischen Entzündungen tritt die strang-fleckförmige Zeichnung im Röntgenbilde als Ausdruck der zunehmenden fibrösen Prozesse immer mehr in den Vordergrund. Die weiteren gravierenden Lungenkomplikationen geben röntgenologisch das ihnen adäquate Bild.

Dreimal ist uns durch *Kontrastfüllung* bei Säuglingen die Darstellung der cylindrischen Bronchiektasien der Unterlappen sehr schön gelungen. Die Bronchographie ist aber eine unnütze und quälende diagnostische Maßnahme.

7. Pathologische Anatomie

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll auf die pathologisch-anatomischen Befunde, bzw. auf deren Auswertung, bei unseren obduzierten Fällen nicht näher eingegangen werden. Eine Pankreasfibrose mit Bronchiektasien wurde bei 23 von 24 Obduktionen gefunden. Bei dem unter dem klinischen Bilde der Pankreasfibrose mit Bronchiektasien verlaufenden Fall 3 f wurde pathologisch-

Tabelle 13: *Pathologisch-anatomische Befunde **

	Zahl der Fälle
Cystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasien	23
Pankreaslipomatose (Glanduläre Hypoplasie) mit abszedierender Pneumonie ohne sichere Bronchiektasien	1
Eitrige Bronchitis	22
Pneumonie	23
Abszedierende Bronchopneumonie	11
Pyopneumothorax	2
Lungenatelektasen	2
Atresie, Hypoplasie der Gallenblase	4
Atresie des Duct. cysticus	2
Cholangitische Leberzirrhose	1
Coeccum mobile	2
Offenes Foramen ovale	1

* In 20 Fällen verdanken wir die pathologisch-anatomischen Untersuchungen Herrn Dr. H. J. Vetter, Chefarzt des pathologischen Institutes des Kantonsspitals Aarau. Der pathologisch-anatomische Bericht der Fälle 16 a, 18 a und 23 b wurde uns aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich, derjenige von Fall 3 f aus dem pathologischen Institut der Universität Bern freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

anatomisch eine Pankreaslipomatose (glanduläre Hypoplasie des Pankreas) mit abszedierender Pneumonie festgestellt, wobei Bronchiektasien nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten.

Wir verweisen in Bezug auf die Histopathologie auf die Arbeiten von *Andersen, Uehlinger, Zollinger* und *Bodian*.

Es seien nur kurz remüsierend die allgemeinen Ergebnisse der histologischen Pankreasuntersuchung angeführt. Makroskopisch sieht das Pankreas oft völlig normal aus, vielfach aber ist seine Konsistenz erhöht und es zeigt eine granulierte Oberfläche. Die histologische Untersuchung zeigt eine cystische Dilatation der exkretorischen Gänge, eine ausgesprochene Fibrose mit fettiger Degeneration, in welcher restierendes normales Parenchym liegt; gelegentlich finden sich entzündliche Erscheinungen, die sekundärer Natur sind. Die Langerhansschen Inseln sind meist unbetroffen.

Werthemann, Grogg und *Frei* haben wie früher schon andere Autoren neuerdings auf die Vielgestaltigkeit der verschiedenen möglichen, mit Pankreasfibrose kombinierten Mißbildungen, hingewiesen, welch letztere sie in Anlehnung an *Hadorn* auf einen wahrscheinlich pleiotrophen Effekt abnormer genetischer Faktoren zurückführen.

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchung bei unseren 24 obduzierten Fällen zusammengestellt.

8. Die Mucoviscidosis als familiäre Erkrankung (Tab. 15)

Seit den ersten Beschreibungen der Steatorrhoea congenita wissen wir, daß die Mc. ein Leiden ist, von welchem mehrere Kinder eines Elternpaares betroffen sein können.

Unsere klinisch beobachteten Fälle entstammen 28 Familien mit insgesamt 84 lebend geborenen Kindern. Von diesen 84 waren 36 sicher (eingerechnet Fall 14 c und 23 b, die im Kinderspital Zürich zur Beobachtung kamen) und 9 weitere mit größter Wahrscheinlichkeit befallen.

Die 9 Kinder mit wahrscheinlicher Mc. waren nie hospitalisiert; sie starben alle innerhalb des ersten Lebensjahres und hatten laut Angaben der Eltern und behandelnden Hausärzte mindestens 2 der folgenden 3 Symptome aufgewiesen: Mangelhaftes Gedeihen nach der Geburt, längerdauernde Stuhlanomalien, Erkrankung der Lungen. In den 28 Familien sind außerdem 8 Totgeburten und 4 Aborte vorgekommen.

Tabelle 14: *Geburtenzahl und Häufigkeit der Mc. in den 28 Familien, verfolgt bis Ende 1955.*

Gesamtzahl der lebend geborenen Kinder in 28 Familien	84	} 96
Totgeburten und Aborte in 28 Familien	12	
Gesunde Kinder in 28 Familien	38	
Gesamtzahl der Kinder mit Mc. in 28 Familien	46	

Bei der Nachprüfung sämtlicher Familienanamnesen hatten wir Gelegenheit, annähernd *alle gesunden Kinder* einer kurzen Inspektion zu unterziehen. Der Status praesens zeigte dabei *durchwegs keine Besonderheiten*.

Tabelle 15: Uebersicht über die Erkrankungs-Häufigkeit und Erkrankungs-Folge in den Geschwisterreihen der 28 Familien.

Fam.	Journal	a	b	c	d	e	f	g
1	6654/45 9633/51	□	● 3 Tg.	○	□	○	■ 3 Mt.	
2	6805/45 7961/47 9875/51	□	⊙ 3½ Mt.	○	■ 7 Mt.	■ 2J. 11Mt.	○	
3	7112/46	○	○ ✕ geb.	○	◇ Abort	◇ Abort	■ 10½ M.	○
4	7185/46	⊙ 1 Mt.						
5	7235/46	○	■ 21 Tg.					
6	7336/46	○ ✕ geb.	⊙ 1½ Mt.	□	○			
7	7421/46 8626/49	■ 3 Mt.	○ ✕ geb.	■ 4½ Mt.				
8	7678/47	⊙ 7 Mt.	○ ✕ geb.	■ 2 Mt.	■ 22 Tg.	○	■ 6 Mt.	
9	770/47	□ C.	□ ✕ geb.	□ ✕ geb.	□ C	■ 4 Mt.	○	
10	7796/47 12/55	■ 3½ Mt.	⊙ 7½ Mt.					
11	7943/47	○	■ 4 Mt.					
12	8305/48	○	⊙ 8 Mt.	○				
13	8395/48	□	⊙ 5½ Mt.	■ 11 Mt.				
14	8403/48	⊙ 5½	⊙ 2 Mt.	● 3½ J. lebt	□			
15	8523/48	⊙ 3 Mt.	● 12 Mt.	□				
16	8556/49 89/54	■ 6½ Mt.	○	○	○	■ 1 J. 10 Mt. lebt		
17	8577/49	■ 5 Tg.	○					
18	9796/51	■ 1 J. 7 Mt.	◇ Abort	◇ Abort	○			
19	52/51 78/53	⊙ 2½ J.	■ 2 J.					
20	81/51	● 4 J. lebt	○					
21	128/51	□	○	■ 3½ Mt.				
22	367/52	□	⊙ 3 Mt.	○				
23	432/53	□ ✕ geb.	■ 2½ Mt.	○	■ 3 J. 6 Mt. lebt			
24	230/52	● 2 J. 10 Mt. lebt	□					
25	449/53	■ 4 Mt.						
26	508/54 467/54	□	● 7 J. 2 Mt. lebt	■ 6 J. lebt	⊙ 4½ Mt.	□	■ 5 Mt.	
27	132/54	□	◇ ✕ geb.	■ 2 J. 5 Mt. lebt				
28	178/55	● 7 Mt. lebt						

LEGENDE:

⊙ □	autoptisch gesichert	□ = ♂	gesund	C	Coeliakie
● ■	klinisch gesichert	◇	Geschlecht unbekannt	✕ geb.	Totgeburt
⊙ ■	anamnest. wahrscheinl.	A	Abort	✕	in frühester Kindheit gestorben

Die Zahlen in Tagen, Wochen, Monaten und Jahren geben das Sterbealter, resp. bei den noch Lebenden das bis Ende 1955 erreichte Lebensalter an.

Aus der persönlichen Geschichte einiger Kinder ist aber folgendes zu erwähnen: 2 ältere Brüder des pathologisch-anatomisch gesicherten Falles 9 e wiesen je im Alter von annähernd 2 Jahren chronische Verdauungsstörungen auf und waren deshalb 1933 bzw. 1944 im Kinderspital Aarau in Behandlung. In beiden Fällen handelte es sich um eine idiopathische Coeliakie, bei einem um das Vollbild, beim anderen um eine abortive Form bei Askariidiasis. Beide Kinder wurden innerhalb von wenigen Monaten geheilt und haben sich seither störungsfrei und normal entwickelt.

Auch ein Neffe desselben Falles 9 e (einziges Kind einer Schwester mütterlicherseits) kam mit 1½ Jahren wegen einer Coeliakie in klinische Beobachtung, wurde nach 3 Monaten geheilt entlassen und 1951 im Alter von 10 Jahren als vollkommen gesund befunden.

Daß die beiden Fälle von Coeliakie in den Kreis der *Formes frustes* gehören könnten, ist a priori nicht von der Hand zu weisen. Das Auftreten der Verdauungsinsuffizienz am Ende des 1. Lebensjahres spricht nach dem von *Wissler* und *Zollinger* erwähnten Fall nicht unbedingt dagegen. Nach den bisherigen klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen ist es aber wenig wahrscheinlich, daß eine Pankreaserkrankung von der Art der Mc. nur vorübergehend manifest wird. Laut Epikrise der beiden oben erwähnten fraglichen Fälle ist die seinerzeitige Diagnose idiopathische Coeliakie nicht zu bezweifeln, obschon weder die Resultate einer Duodenalsaftuntersuchung noch einer Bronchographie vorliegen. Es scheint sich hier eher um ein zufälliges Zusammentreffen der Mc. und primärer Coeliakie in ein und derselben Sippe zu handeln. Die beiden Krankheiten, in ihren Erscheinungen wohl verwandt, sind pathogenetisch längst überzeugend voneinander abgetrennt worden.

Gestützt auf die mannigfache Symptomatologie der sicheren Fälle ist mit Formen zu rechnen, die klinisch wenig in Erscheinung treten und nur durch eingehende Untersuchung aufgedeckt werden können.

Solche *Formes frustes* sind gelegentlich in der Literatur angegeben. Die diagnostische Erkennung dieser Fälle, zum Bilde der Mc. gehörend, dürfte insbesondere schwer sein bei Erkrankungen in welchen die Lungensymptome mit asthmoiden Zuständen bei nur geringgradigen Bronchiektasien völlig im Vordergrund stehen. Solche Fälle sind uns trotz intensivem Suchen nicht zu Gesicht gekommen.

Es werden auch immer wieder solche Abortivformen angeführt, die praktisch einen „normalen“ Fermentgehalt im Duodenum bei Vorhandensein der Lungensymptome ergeben (*Shwachman*). Wir möchten dazu nur bemerken, daß es uns scheint, daß die Bestimmung der *Trypsinaktivität allein eben nicht genügt*: es muß neben dem Trypsin mindestens auch die Lipase bestimmt werden; *die Lipasewerte sind wesentlich aufschlußreicher als die Trypsinwerte* (Tab. 4).

Weiterhin werden in der Literatur immer wieder Formen erwähnt, die sich nur sehr langsam verschlimmern, d. h. bei denen die verschiedenen Symptome nur nach langer Zeitspanne allmählich manifest werden. Solche Fälle sind uns auch noch nicht begegnet.

Di Sant' Agnese hat in neuester Zeit auf solche Abortivfälle hingewiesen, die außer einem erhöhten Kalium- und Natriumgehalt des Schweißes sonst keine weiteren Symptome der Krankheit zeigen. Es waren dies vereinzelt Fälle bei denen ein Elternteil oder sonst „gesunde“ Geschwister der Mc.-Patienten diese Schweißanomalien zeigten. Wenn sich diese Untersuchungen bestätigen sollten, würde sich natürlich die Zahl der manifest-abortiven Merkmalsträger noch beträchtlich erhöhen.

Häufigkeit der Mc.

Lowe et al. haben für Boston festgestellt, daß mit einer Häufigkeit der Mc. zwischen 1:100 bis 1:10000 bei Säuglingen und Kleinkindern gerechnet werden muß.

Vorkommen

Die Mc. zeigt keine geographische Prädilektion. Auch findet sich die Erkrankung bei allen Rassen bei denen darauf untersucht wurde (Weiße, Neger, Israeliten). Ebenfalls spielt die soziale Stellung der Eltern, das Alter der Eltern und der Geburtsmonat keine Rolle.

Geschlechtsverhältnis (vergl. auch Tab. 15)

In der großen Statistik von *Lowe et al.* waren 62 Knaben und 72 Mädchen befallen, was einen Geschlechtsindex von 0,86 ergibt, d. h. eine *nicht signifikante Geschlechtsdifferenz*.

In unserem Beobachtungsgute sind 41 Knaben und 43 Mädchen, von welchen 26 Knaben und 20 Mädchen eine Mc. hatten; der Geschlechtsindex von 1,3 ist wiederum *nicht signifikant*.

Zählen wir die Fälle von *Lowe* und unsere zusammen, so ergeben sich 88 Knaben auf 92 Mädchen mit Mc; der Geschlechtsindex beträgt dann 0,95 und entspricht somit ungefähr der Norm.

Prozentsatz der Erkrankungen (vergl. auch Tab. 14 und 15)

Aus Tabelle 14 und 15 ergibt sich für unser Krankengut, daß von 84 lebend geborenen Geschwistern aus 28 Familien 46 Kinder an einer Mc. erkrankt sind, d. h. es sind *54,7 der Geschwister an Mc. erkrankt*.

Es ist nun interessant, daß *Fanconi* und *Botsztejn* in ihrem Krankengute, das aus einer Klinik stammt, die nur 50 km von der unsrigen entfernt liegt, den gleichen Prozentsatz (54,5 %) bei 73 Geschwistern feststellten, wovon 43 eine Mc. hatten!

Lowe et al. fanden in ihrem Bostoner Krankengute bei 365 Geschwistern 165 Mc., was 45,2 % ergibt.

Aus diesen Daten ergibt sich, *daß die Erkrankungszahl an Mc. in einer Geschwisterreihe im Durchschnitt um 50 % liegt*.

Häufigkeit der Mc. in den Familien (vergl. auch Tab. 15)

Aus der untenstehenden Zusammenstellung ist die Häufigkeit der Mc. in den einzelnen unserer 28 Familien zu entnehmen. In 3 Familien wurde bis Ende 1955 nur je 1 Kind geboren.

- 1 Kind mit Mc. in 16 Familien
- 2 Kinder mit Mc. in 8 Familien
- 3 Kinder mit Mc. in 2 Familien
- 4 Kinder mit Mc. in 2 Familien

Aus unserem Krankengute ergibt sich in Bezug auf das *erstmalige Auftreten* der Mc. in der Geburtenfolge nachstehendes Bild (vergl. auch Tab. 15):

14 mal trat beim Erstgeborenen die Mc. *erstmalig* auf
 10 mal trat beim Zweitgeborenen die Mc. *erstmalig* auf
 2 mal trat beim Drittgeborenen die Mc. *erstmalig* auf

Aus der Tabelle 16 ist zu entnehmen, daß von den Erstgeburten 53,8 %, den Zweitgeburten 73,3 %, den Drittgeburten 44 %, den Viertgeburten 40 %, den Fünftgeburten 50 % und den Sechstgeburten 66 % an Mc. erkrankten.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß praktisch keine Korrelation der Erkrankungshäufigkeit zur Geburtenfolge besteht. Die Häufigkeit mit 73,3 % beim 2. Kinde dürfte wohl in unserem Material durch die relativ kleine Zahl bedingt sein. Diese Zahlen stimmen des weitern gut überein mit den von Lowe et al. mitgeteilten (s. letzte Kolonne Tab. 16).

Es kann somit gesagt werden, daß in der Geburtenfolge die Mc. bei dem 1., 2., 3., 4. etc. Kinde in ungefähr dem gleichen Prozentsatz von 50 % auftritt. Dies dürfte wohl die eindeutige Folgerung gestatten, daß *peristatische Momente bei der Entstehung der Mc. keine Rolle spielen.*

Tabelle 16: Keine Korrelation der Erkrankungshäufigkeit zur Geburtenfolge

	Gesamtzahl der Geborenen (Lebend, Tot Abort)	Lebend geboren	Mc. Gesamtzahl (Wahrschein- liche Fälle in Klammern)	Mucoviscidosen % der lebend Geborenen	
				Aarau	Boston
1. Kind	28	26	14 (4)	53,8	38,1
2. Kind	25	19	14 (1)	73,3	50
3. Kind	18	16	7 (2)	44,0	50,7
4. Kind	11	10	4 (2)	40	47,06
5. Kind	7	6	3 (0)	50	
6. Kind	6	6	4 (0)	66	43,18
7. Kind	1	1	0	0	
	96	84	46 (9)	54,7	45,75

Heredität.

Die Untersuchungen von Reed (in Lowe et al.) haben mit aller Eindeutigkeit ergeben, daß die Mc., welche in einer Bevölkerung nicht allzu häufig ist, aber in Familien gehäuft vorkommt, ohne daß peristatische Einflüsse geltend gemacht werden können, als eine Erbkrankheit zu betrachten ist. Kinder mit Mc. haben gesunde Eltern und sterben in der Regel sehr früh; nur vereinzelt erreichen sie das Erwachsenenalter, wobei bis jetzt noch keine Fortpflanzung eines solch manifest Kranken bekannt ist. Aus diesen Gründen kann nach Reed keine einfache dominante Vererbung vorliegen. Auch schließt der gefundene Geschlechtsindex von um 1,0 eine geschlechtsgebundene Vererbung aus. Es müßte deshalb eine *einfache rezessive Vererbung* vorliegen,

wobei die Mucoviscidosis-Patienten mit dem Vollbilde der Erkrankung homozygote Träger sind, die im Säuglings- und Kindesalter und mit ganz vereinzelt Ausnahmen vor Erreichung des Progenitalalters sterben.

Es könnte nach unserer Auffassung aber auch eine *modifizierte, unregelmäßig dominante Vererbung* vorhanden sein, insbesondere dann, wenn sich die Untersuchungen von *di Sant'Agnese* über pathologische Schweißsekretion bei sonst völlig gesunden Sippenangehörigen bestätigen sollten. Es wird in weiteren Untersuchungen aus dem Aarauer Kinderspital der Vererbungsmodus späterhin noch eingehend untersucht werden.

Nach den Berechnungen von *Reed* sind in *Boston* zwischen 2 und 18 Personen von 100 Menschen gesund, aber heterozygote Träger des Genmerkmals für die Mucoviscidosis, während zwischen 1:100 bis 1:10 000 der Einwohner als homozygote Merkmalsträger manifest an Mc. erkranken. *Diese Schlußfolgerungen dürften wahrscheinlich auch grosso modo für unsere Bevölkerung gelten.*

Die Mc. ist im letzten Jahrzehnt nicht häufiger geworden. Wir haben immer relativ oft „kongenitale Steatorrhoen“ oder „kongenitale Frühcoeliakien“ oder „familiäre, frühentstehende Bronchiektasien“ gesehen. Wir brachten aber früher die Symptome von Seiten des Darmes und der Lunge, die Dystrophie, die bronchitischen und pneumonischen Befunde nicht in den notwendigen aetiopathologischen Zusammenhang, und das Pankreas wurde bei den Sektionen kaum einmal histologisch untersucht. In den letzten Jahren sind wir insbesondere durch die grundlegenden Arbeiten von *Dorothy Andersen* und anderer Autoren auf die bestehenden Zusammenhänge des Meconiumileus, der Fibrose des Pankreas und der Bronchiektasien aufmerksam gemacht worden. Die Mc. wird deshalb heute viel häufiger diagnostiziert als dies vor 1938 der Fall war; die Zunahme der Krankheitsfälle ist unseres Erachtens nur eine scheinbare, welche Auffassung im Gegensatz zu derjenigen von *Menton* und *Middleton, Blackfan* und *May* steht.

Eigene Stammbäume (Abb. 1–7; Zeichenerläuterung Seite 39)

Fanconi und anschließend *Wissler* und *Zollinger* hatten schon anhand ihrer publizierten Stammbäume die Aufmerksamkeit auf mögliche Fälle in früheren Generationen gelenkt. *Andersen* und *Hodges* haben 1946 ebenfalls auf eine Mehrzahl von anamnestisch wahrscheinlichen Fällen von Mc. bei Verwandten und Vorfahren von Kindern mit gesicherter Krankheit hingewiesen.

In der Arbeit von *Lowe et al.* sind ebenfalls einige sehr interessante Stammbäume publiziert.

Trotzdem das Krankheitsbild der Mc. bei den Vorfahren nachträglich recht schwer zu erfragen ist, haben wir den Versuch unternommen, innerhalb der 2 bis 3 letzten Generationen unserer Familien möglichst erschöpfende Erhebungen zu machen. Es handelt sich darum, Todesfälle bzw. eine Polyletalität im ersten Lebensjahre festzuhalten und beim Vorliegen solcher nach Mekoniumileus, Dystrophie, Dyspepsie und Lungenerkrankungen zu fahnden.

Blutsverwandschaft konnte in keiner Familie in der 1., 2. und 3. Generation eruiert werden. Die Familie 7 ist im Besitze eines Stammbaumes über 13 Generationen ohne Blutsverwandschaft. Eingehendere genealogische Untersuchungen in allen unseren Mc.-Familien sind in Bearbeitung.

a. Stammbäume ohne Besonderheiten

Die Stammbäume der Familien 2, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 25, 26 und 27 zeigen in der 1., 2. und 3. Generation keine Besonderheiten, d. h. es finden sich, obschon die Familien meist sehr kinderreich sind, weder eine gehäufte Frühsterblichkeit, noch Erkrankungen, die bis zu den großväterlichen Generationen Hinweise für das Vorliegen von manifester Mc. geben würden. Als Beispiel sei der Stammbaum der Familie 7 angeführt.

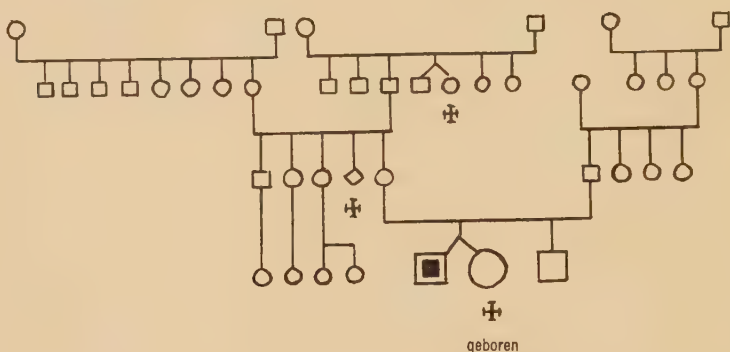


Abb. 1: Familie 7. Stammbaum ohne Besonderheiten, keine Blutsverwandtschaft im Familienstammbaum über 13 Generationen (Zeichenerläuterung Seite 39)

b. Stammbäume mit Früh-Polyletalität

Im Stammbaum der Familie 1 mit 2 Mc. findet sich eine auffallende Häufigkeit von Todesfällen im frühen Säuglingsalter, sowohl bei den Geschwistern der Mutter, als auch bei den vielen Geschwistern des Großvaters väterlicherseits der Patienten. Wir konnten aber keine Anhaltspunkte über die Todesursache dieser Säuglinge erhalten. Immerhin ist in der gegebenen Situation der Verdacht für Mc. sehr naheliegend.

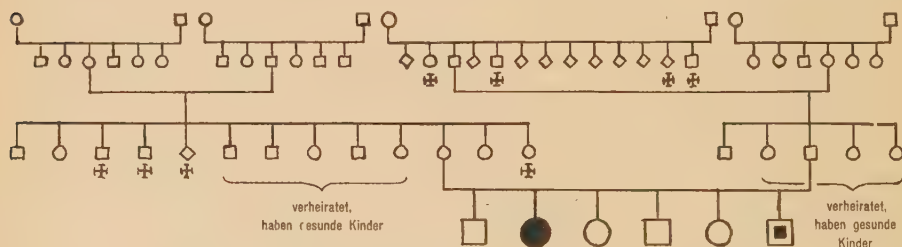


Abb. 2: Familie 1. Stammbaum mit Früh-Polyletalität

c. Stammbäume mit Mc. bei Cousins und Cousinen, sowie Tanten und Onkeln

Die Stammbäume der Familien 6, 10, 12, 18, 20 und 21 seien ausführlicher besprochen, weil in ihnen die Mc. entweder in zwei verschiedenen Sippen derselben Generation oder in zwei aufeinanderfolgenden Generationen auftreten.

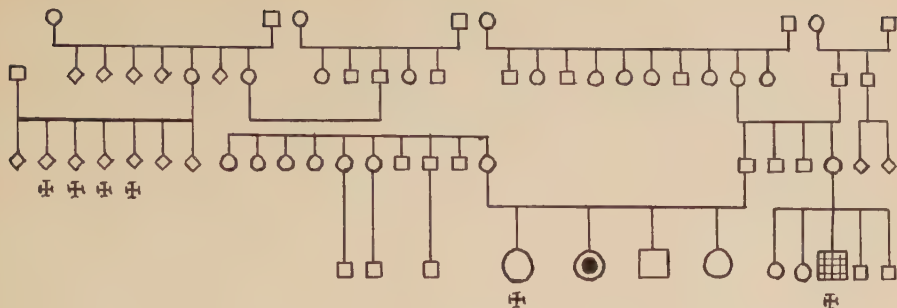


Abb. 3: Familie 6. Stammbaum mit Erkrankung von Cousin und Cousine.

Die Krankengeschichte unseres Falles 6 b, verstorben im Alter von $1\frac{1}{2}$ Monaten, ist im Abschnitt der vorwiegend pulmonalen Formen ausführlich dargestellt worden. Aus der Anamnese früherer Generationen ist lediglich eine Früh-Polyletalität (4 von 7 geborenen Kindern) in der Familie einer Großtante mütterlicherseits erwähnenswert. Die ältere Schwester von Fall 6 b ist totgeboren worden, wobei nähere Details fehlen; zwei jüngere Geschwister sind gesund. Es soll insbesondere auf einen Cousin väterlicherseits des Falles 6 b hingewiesen werden, der als Drittgeborener im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten einer protrahierten Bronchopneumonie erlegen ist und nach Angaben des behandelnden Hausarztes — das Kind kam nie in klinische Beobachtung — während der letzten Lebenswochen massige, stinkende Stühle aufgewiesen hatte.

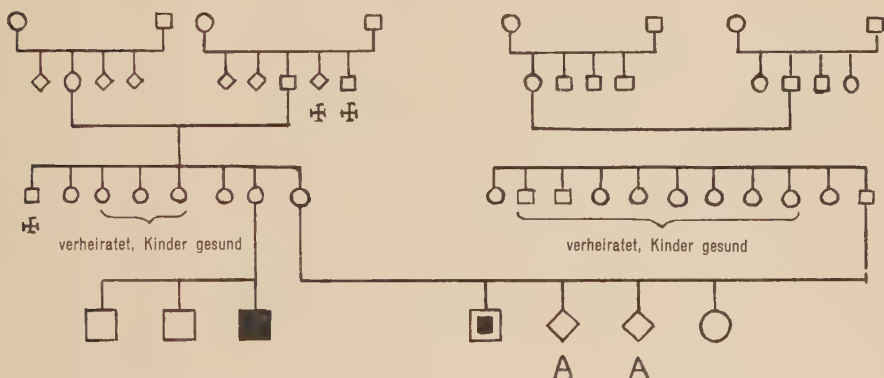


Abb. 4: Familie 18. Stammbaum mit Erkrankung von Cousin und Cousine.

Unser Fall 18 a ist als erstgeborenes Kind gesunder Eltern im Alter von 1 Jahr und 7 Monaten unter dem Bilde Mc. mit Brekt. gestorben. Diagnose pathol.-anat. gesichert. Zwei weitere Schwangerschaften der Mutter führten zu Aborten im 3. Monat. Das 4. Kind war 1955 3-jährig und gesund. Das drittgeborene Kind einer Schwester der Mutter (B. Theophil, geb. 24. 9. 52) erkrankte mit ca. 4 Monaten (Gewichtsabnahme, stinkende Durchfälle, Bronchitis) und wurde 1953 längere Zeit im Kinderspital Zürich behandelt. Die Diagnose des Kinderspitals Zürich lautete auf Pf. mit Brekt. Aus klinischer Behandlung vorläufig entlassen, steht das Kind seither unter hausärztlicher Kontrolle. Rezidivierende Durchfälle und Bronchitiden konnten in den letzten Jahren immer wieder behoben werden und bis Ende 1955 hat sich der Knabe befriedigend entwickelt.

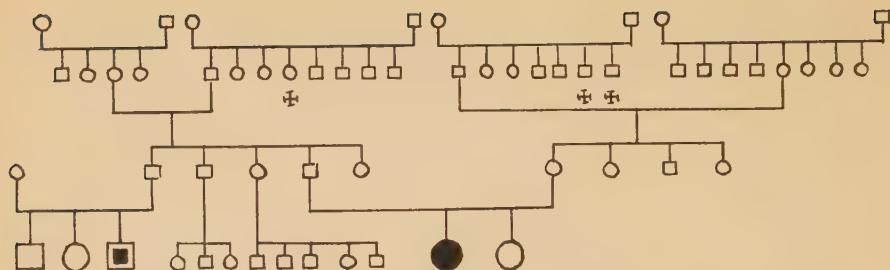


Abb. 5: Familien 20 und 21. Stammbaum mit Erkrankung von Cousin und Cousine.

Unser Fall 20 a ist im Abschnitt der vorwiegend intestinalen Formen ausführlich beschrieben. Epikritisch dürfte es sich bei diesem Ende 1955 4jährigen Mädchen um eine Forme fruste einer Mc. handeln. Das drittgeborene Kind eines väterlichen Bruders, nämlich unser Fall 21 c ist im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten unter dem Vollbilde der Mc. mit Bronchiektasien gestorben. Die Diagnose ist patholog.-anat. verifiziert.

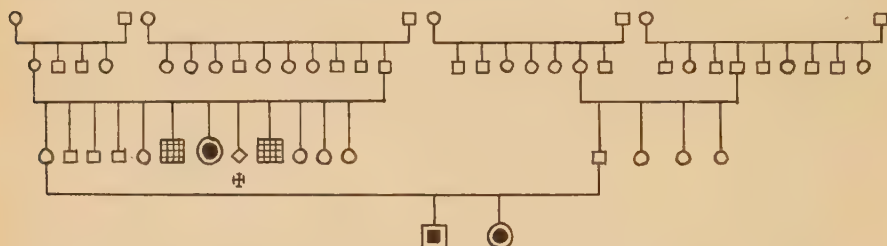


Abb. 6: Fam. 10. Stammbaum mit Erkrankung an Mc. b. Tanten u. Onkeln von Mc.-Patienten.

Unser Fall 10 a, erstes Kind gesunder Eltern, starb im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten. Diagnose Mc., patholog.-anat. gesichert. 2. Kind — unser Fall 10 b — starb unter demselben klin. Bilde. Diagnose Mc., patholog.-anat. verifiziert. Die Mutter der verstorbenen Kinder stammt aus einer Familie mit 12 Kindern, von denen sie die Erstgeborene ist. Von ihren Geschwistern starb ein Bruder mit 2 Monaten angeblich an Pertussis mit schwerer Bronchitis zu Hause. Eine Schwester (B. Irma, geb. 9. 4. 38, 7. Kind der Familie) wurde im Kinderspital Zürich wegen Meconiumileus operiert und starb im Alter von 8 Tagen. Die Obduktion ergab eine cystische Pankreasfibrose. Diese letztere Beobachtung wurde von Sprenger 1942 publiziert (cit. bei Hiatt und Wilson) und figuriert als Fall 7 g in der Monographie von Wissler und Zollinger. — Die 8. Schwangerschaft endete mit einem Abort; keine Autopsie. 9. Kind (B. Gregor, geb. 1941) am 4. Lebenstage wegen Meconiumileus im Kantonsspital Aarau operiert (Ileostomie), starb 2 Tage nach dem Eingriff; keine Obduktion. Die 8 lebenden Geschwister, von denen das jüngste heute 11 Jahre alt ist, haben nie Störungen der Verdauungsorgane oder Lungen gezeigt.

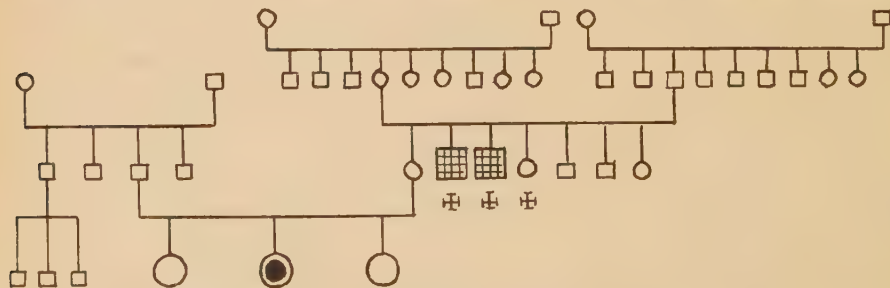


Abb. 7: Familie 12. Stammbaum mit Erkrankung an Mc. zweier Onkel eines Mc.-Patienten.

Zwei Onkel mütterlicherseits unseres gesicherten Falles 12 b sind innerhalb des ersten Lebens-Halbjahres gestorben. Von diesen erkrankte der erstgeborene Knabe mit ca. 1 Monat an chronischem Husten und starb mit knapp 3 Monaten unter dem Bilde einer Lungenentzündung; Stuhlanomalien wurden nicht beobachtet. Der zweitgeborene Knabe erkrankte unter denselben Umständen wie sein älterer Bruder und starb mit 3½ Monaten an seinem Lungenleiden, das nach Angaben der heute 80 jährigen Mutter „wie Keuchhusten gewesen sei“; dieses Kind hatte zeitweise auch „stark stinkende Durchfälle“ gehabt. – Das drittgeborene Kind ist durch Unfall gestorben.

9. Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Mc. beruht auf der gründlichen und subtilen Beobachtung und klinischen Abschätzung der im Kapitel „Symptomatologie“ erwähnten Krankheitszeichen, wobei dem „penetranten Käse-riech-Gestank“ der Stühle und im Duodenalsaft insbesondere den negativen oder sehr niedrigen Lipasewerten (nach Aktivierung) eine praeponderierende diagnostische Bedeutung zukommen. Bei Berücksichtigung der ganzen Symptomatologie, die dem Arzte allerdings geläufig sein muß, ist die Diagnose in der Regel leicht zu stellen.

Die Diagnose stützt sich zusammenfassend auf folgende Hauptsymptome (Tab. 17).

Tabelle 17: *Klinische Symptome der Mucoviscidosis*

- | | |
|--|--|
| 1. Familiäres Vorkommen | e) Häufig starkes Schwitzen
Häufig Na und Cl, evtl. auch K erhöht |
| 2. Mekoniumileus | f) Gelegentlich sehr rasche Besserung der Dystrophie auf Substitutionstherapie. |
| 3. Pankreas-Darmsymptome | 4. Lungensymptome |
| a) Massige, teils fettglänzende, den Windeln oder dem Topf anhaftende, penetrant nach Käse-riech stinkende Stühle, Winde und Ausatemungsluft. Bruststühle spinat-grün, rel. massig. Neutralfett +++, Trypsinfilmtest wiederholt negativ. | a) Beginn meist im 1. Lebensmonat, spätestens im 7. |
| b) Duodenalsaft
Zähflüssig, starke Reduktion bis Verschwinden der Diastase, Trypsin und Lipase. Lipasewert nach Aktivierung am wichtigsten! | b) Chronischer Husten, pertussisformiger Husten, asthmoide Bronchitis. |
| c) Normaler Appetit – Appetitlosigkeit – Heißhunger | c) Bronchiektasien |
| d) Lange Dauer bis Geburtsgewicht erreicht.
Dystrophie – Atrophie
Später allgemeine Hypoplasie
Großes Abdomen
Leichte geistige Retardation | d) Normaltemperatur oder subfebril bei Leukozytose evtl. rel. Lymphozytose und vorhandenen Eosinophilen. |
| | e) Zu Beginn evtl. normaler auskultatorischer Befund bei röntgenologischem Emphysemen und Atelektasen. |
| | f) Allgemeine Cyanose, Trommelschlägerfinger |

Wichtig ist in allen Fällen von Mc. die *möglichst frühzeitige Diagnose*, damit sofort die adäquate Ernährungs-, Substitutions- und antibiotische Therapie einsetzen kann, was allein Gewähr für eine Besserung des Allgemeinzustandes bietet.

Die Differentialdiagnose eines *Mekoniumileus* gegenüber einem Neugeborenenileus anderer Genese dürfte rein klinisch nicht immer gelingen und ist in gewissen Fällen erst durch die Laparatomie zu stellen. Einen Hinweis bilden bei Vorliegen eines Neugeborenenileus natürlich bereits bekannte Erkrankungen an Mc. bei Geschwistern oder in der weiteren Verwandtschaft.

Kein Abgang von Mekonium ist nicht unbedingt typisch für den *Mekoniumileus*; er findet sich auch bei andersartigen Ileuserscheinungen. Verdächtig ist evtl. ein Abgang von einer nur geringen Menge äußerst zähen Mekoniums. Der Kontrastmitteleinlauf ergibt ein nur sehr dünnes, nicht haustriertes Colon — ein Befund wie er auch bei congenitalen Darmatresien gefunden werden kann.

Die angeblich typischen röntgenologischen Symptome, wie sie von *Gross* angegeben wurden, haben wir bei 2 unserer Fälle, die röntgenologisch untersucht wurden, nicht finden können.

Das Vorhandensein von dyspeptischen Störungen mit Auftreten von penetrant stinkenden, großfladigen, z. T. fettglänzenden, an den Windeln oder dem Topf anhaftenden Stühlen in Kombination mit bronchitischen oder pneumonischen Zuständen, erlaubt, die Diagnose auf eine Mc. mit größter Sicherheit zu stellen, insbesondere, wenn dieses Syndrom der *Mischformen* bereits im frühen Säuglingsalter auftritt.

Die anfänglich rein *intestinalen Formen* sind häufig ebenfalls schon wegen des penetranten Geruches der Stühle rein klinisch mit größter Wahrscheinlichkeit zu erkennen.

Bei Mc.-Patienten, die noch voll an der Brust ernährt werden, fehlt der penetrante Stuhlgestank, anderseits fehlt aber auch der typisch aromatische Geruch der Frauenmilchstühle — der Stuhl riecht uncharakteristisch fade. Hier kann aber rein klinisch die von uns beobachtete äußerst intensive *spinat-grüne Farbe* der etwas massigen Stühle bereits eine Mc. vermuten lassen.

Schwieriger ist die rein klinische Diagnose bei Mc. mit *vorwiegend pulmonalen* Symptomen bei Fehlen oder erst späterem Auftreten von typischen intestinalen Symptomen. Hier kann oft nur die genaueste differentialdiagnostische Berücksichtigung aller notwendigen Untersuchungen zur Klärung führen; das Bekanntsein von Familiarität ist ein wichtiges Indiz; die Duodenalsaftuntersuchung ist zur Sicherung der Diagnose unerlässlich.

Schwierig kann die Differentialdiagnose besonders im Säuglingsalter zwischen *Pertussis*, die mit *asthmoider Bronchitis* mit/ohne Dyspepsien verläuft, und der harmloseren *pertussoiden Bronchitis* mit/ohne Dyspepsie sein. In diesen Fällen kann die Diagnose eventuell nur durch *wiederholte Duodenalsaftuntersuchungen* gestellt werden, da insbesondere bei Erkrankung junger Säuglinge oder von Frühgeburten die Fermentwerte auch bei diesen unspezifischen Erkrankungen vorübergehend null oder sehr niedrig sein können. Bei Besserung des Allgemeinzustandes erhöhen sich dann aber bei diesen Krankheiten die Fermentwerte, während sie bei der Mc. erniedrigt bleiben.

Schwierig ist auch die Abgrenzung der *Frühcoeliakie* von den vorwiegend intestinalen Formen der Mc., da penetrant riechende Stühle bei beiden Krankheitsbildern auftreten können. Auch hier bringt die Duodenalsaftuntersuchung die Entscheidung, da bei der Frühcoeliakie die Fermentwerte nur mäßig erniedrigt, resp. normal sind; die Stühle zeigen dann vorwiegend Fettsäuren im Gegensatz zur Mc. mit Vorherrschen von Neutralfett.

Wird ein Patient mit Mc. erstmals im 4. Trimenon oder gar nach dem 1. Lebensjahr gesehen, und sind die Symptome von Seiten der Lunge nicht stark ausgeprägt, so kommt die Differentialdiagnose hauptsächlich gegenüber der Coeliakie (Infantilismus intestinalis Heubner-Herter) in Frage. Wir geben im Folgenden die differentialdiagnostischen Merkmale (Tab. 18), wie sie von *Andersen, Fanconi, Bodian* zusammengestellt wurden, mit einigen uns wichtig erscheinenden Ergänzungen, wieder.

Tabelle 18: *Differentialdiagnose der Mucoviscidosis und der idiopathischen Coeliakie*

	<i>Mucoviscidosis</i>	<i>Coeliakie</i>
Beginn der Erkrankung:	5/6 der Fälle im 1. und 2. Lebensmonat, 1/6 im 3. bis 7. Monat	Ende des 1. Lebensjahres und im Laufe des 2. und 3. Jahres
Familiäres Vorkommen:	Häufig	Selten
Ursache der Erkrankung:	Fehlen der Pankreas-fermente	Resorptionsstörung im Dünndarm
Resultate der Diät (Früchte, Sauermilch, Eiweißmilch):	Keine oder geringe	Gut
Resultat der Substitutionstherapie durch Pankreasferment und Eiweißmilch als Basisdiät:	Gut	Keine
Duodenalfermente:	Erniedrigung bis völliges Fehlen, insb. der Lipase	Normal
Abdomen:	Groß	Sehr groß in Akme
Prädisposition zu Bronchitiden und Pneumonie:	Sehr groß	Gering
Prädisposition zu Anämie:	Gering	Ausgeprägt
Fett in Faeces:	Neutralfette	Fettsäuren und Neutralfette
Fettoleranz:	Ohne Substitutionstherapie sehr schlecht	Herabgesetzt bis gut
Toleranz von Mehlen:	Herabgesetzt bis gut	Schlecht (ausgenommen Reismehl)
Zuckerbelastungskurve:	Häufig Kletterkurve ohne Staubeffekt (Inselerschädigung?)	Flache Kurve (Resorptionsstörung)
Schweiß:	Häufig Na, Cl und K erhöht	Normal
Allgemeine Körperhypoplasie:	Bis zum Tode	Wird nach Abheilung meist überwunden
Mäßige geistige Retardation:	Bis zum Tode	Wird nach Abheilung überwunden
Heilung des Grundleidens:	Keine	Meist vollständig

Letztendlich sei noch auf diejenigen Fälle von Mc. hingewiesen, die anfänglich oder sogar während längerer Zeit nur eine *exkretorische Hypofunktion des Pankreas* bei Vorhandensein respektive geringem Ausmaße der Lungensymptome zeigen. Wir haben im Kapitel „Duodenalsaft“ schon darauf hingewiesen, daß die Pankreasfunktion in einem frühen Stadium der Erkrankung noch zum Teil erhalten sein kann; es finden sich noch relativ hohe Fermentwerte, die allerdings unter der unteren Grenze der Norm liegen. Bei diesen Fällen mit nur geringgradiger Unterfunktion kann ev. erst die wiederholte Untersuchung in größeren Zeitabständen bei Absinken oder Verschwinden der Pankreasfermente eine absolute gesicherte Diagnose gestatten.

Wir möchten hier die *Frage* aufwerfen, ob ev. nicht gewisse ältere Kinder und Erwachsene, deren Anamnese schon ein rel. frühzeitiges Vorliegen von Bronchiektasien ergibt, solche abortive Formen einer Mc. darstellen. Unseres Wissens liegen bei solchen Patienten noch keine Fermentuntersuchungen vor. An unserem Spital wurden in den letzten Jahren bei chronischen Bronchitiden, schweren Asthmatikern und Bronchiektasien anderer Genese und ohne manifeste Symptome von Seiten des Darmtrakts solche Untersuchungen vorgenommen; es konnte kein Fermentmangel festgestellt und so mit Sicherheit die Mc. als aetiopathologischer Faktor dieser Lungenerkrankungen ohne Darm-symptome ausgeschlossen werden.

Aus diesen Feststellungen scheint uns die Folgerung erlaubt, daß bei Kenntnis der Bilder der Mc. und bei eingehender Untersuchung nach den dargelegten modernen Erkenntnissen nicht angenommen werden kann, daß die Schädigung des Pankreas, d. h. der Fermentausfall im Duodenalsaft erst nach dem Säuglingsalter klinisch manifest wird. Die Mc. kann wohl in leichteren Fällen einmal erst in den späteren Lebensjahren diagnostiziert werden, dann aber ergibt, nach unseren Erfahrungen, eine genaue Anamnese den Beginn der Erkrankung bereits im Säuglingsalter.

10. Therapie

Die Therapie der Mc. ist wegen des zeitlich verschiedenen Beginnes mit manifesten Symptomen, wegen des verschiedenen Alters der Patienten und des Ausmaßes der Lungensymptome etwas different.

Wichtig ist einerseits die *Substitutionstherapie* durch Verabfolgung eines wirksamen Pankreasferment-Präparates (Diastase, Trypsin, Lipase) in hohen Dosen und andererseits die *Verhütung der Superinfektion der bestehenden Bronchiektasien* durch breitspektrige Antibiotica, die am besten in kleiner Dosierung (z. B. 50 bis 100 mg Aureomycin täglich) *Zeit des Lebens* gegeben werden. Treten schwere akute Lungenkomplikationen auf, so muß mit den obligaten Dosen von Antibiotica behandelt werden.

Sehr wichtig ist neben der antibiotischen Dauertherapie die *prophylaktische Vermeidung von Superinfekten durch die Umgebung*. Banale grippale Infekte können innerhalb weniger Stunden schwerste pulmonale Krisen in Form von asthmoiden Bronchitiden oder Bronchopneumonien mit allen ihren deletären Folgen auslösen.

Fernerhin ist wichtig, daß *quantitativ möglichst hochwertig ernährt* wird mit 120 bis 180 Cal./Kilo Körpergewicht und daß *qualitativ insbesondere Eiweiß und Fett* in ausreichender Menge verabreicht werden. Nicht zu vergessen sind tägliche Gaben eines Polyvitamin-Präparates.

Erhält ein Säugling noch *Brustmilch*, so ist er weiterhin und so lange als möglich unter Beigabe von Fermentpräparaten an der Brust zu belassen.

Es hat sich uns im Säuglingsalter als Basisnahrung die *Eiweißmilch* in Form des „Ursa“-Milchpulvers (Berneralpen Milchgesellschaft Stalden, Schweiz) ganz ausgezeichnet bewährt. Bei sehr großer Fettempfindlichkeit wird es in Form des teilweise entfetteten Präparates (Ursa II), bei weniger großer Fettempfindlichkeit in Form des vollfetten Präparates (Ursa I) angewendet, je nach Alter in 3-, 5-, 7-prozentigem Schleim (Vollkornmehle) mit 10–15 % Zusatz von Ursapulver plus 5 % Zucker oder Nährzucker. Bei dieser Nahrung ist sowohl die *ausreichende Eiweiß-* als auch *Fettzufuhr* gesichert. Dazu wird immer die notwendige Menge von Pankreasfermenten gegeben.

Es wurde in unserer Klinik früher gezeigt (*Baumann, Hassler*), daß von den Frühgeburten, bei welchen ja ebenfalls die Fermentmengen im Duodenalsaft stark herabgesetzt sein können, die Eiweißmilch in Form der *feindispersen* Ursa-Milch ganz ausgezeichnet vertragen wird und bei dieser Diät die Resorption des Eiweißes und der Fette eine sehr gute ist. Dieselben günstigen Erfahrungen haben wir bei den Mc. erhalten (s. Kapitel Faeces). Mit dem Eiweißmilchpulver ist es auch zu Hause sehr leicht möglich, eine in Bezug auf den Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratgehalt vollwertige Nahrung in leicht resorbierbarer Form ohne zusätzlichen Arbeitsaufwand herzustellen.

Als Pankreasferment-Präparat hat sich uns das in seinem Gehalte sehr konstant zusammengesetzte „Pantozym“ (Firma Wander A. G., Bern) sehr bewährt; je nach Alter werden 1–2–3–4 Dragées oder Kapseln pro Mahlzeit gegeben.

Unter dieser kombinierten Ernährungstherapie werden bisweilen äußerst dramatische Besserungen der Verdauungs- und Resorptionsverhältnisse erreicht, die sich in einer regelmäßigen Gewichtszunahme ev. bis zu normalem Ausmaße äußern.

Gemüse-Reisbrei mit etwas Butter (wir ziehen Reis wie bei der Coeliakie dem obligaten Kartoffelbrei vor) wird vom 4 $\frac{1}{2}$ –5. Monat an gegeben; *Obst-Zwiebackbrei*, insbesondere Bananenbrei ab 5 $\frac{1}{2}$ –6. Monat; Eigelb und gedämpfte Kalbsleber oder Kalbfleisch vom 6.–7. Monat an. Als Basisdiät wird morgens und abends die *Eiweißmilch* in Form eines *Breies* beibehalten mit je 50 bis 60 g Ursapulver in 250 g Wasser, 10–15 g Vollmehl (Reis, Gerste, Hirse) und 5–10 g Zucker oder Nährzucker.

Wird diese Breinahrung nicht gut vertragen, was sich in massigen, zerfahrenen Stühlen äußert, so fügen wir auch geschlagene Bananen den Ursabreien hinzu, ev. ist ein *Arobonzusatz* (Nestlé Vevey) besser verträglich oder ev. werden die 120–140 g Eiweißmilchpulver in *konzentrierter Karottensuppe* verabfolgt. Es zeigt sich bei der Mc. dieselbe günstige Wirkung der Regulierung der gestörten Darmmotorik resp. der gestörten Harmonie aller Verdauungsfunktionen durch *Pektinzusatz*, wie bei den akuten oder subakuten Dyspepsien resp. Enterocolitiden anderer Genese und wie bei der Coeliakie (*Baumann*).

Wichtig scheint uns weiterhin zu sein, daß im Säuglings- und Kleinstkindesalter, d. h. so lange noch nicht genügend gekaut wird, die Nahrung in möglichst feindisperser Form, also in möglichst aufgeschlossenem Zustande verabfolgt wird. Dies erreichen wir am besten durch die *Pürierung* im Tourmix; wir halten die Eltern an, wenn immer möglich, einen solchen für die Mc.-Patienten anzuschaffen.

Sind die Kinder *älter* geworden (nach dem 3.—5. Lebensjahr), gehen wir auf gewöhnliche Kost über unter weiterer Verabfolgung von Pankreasfermenten, wobei allerdings sehr fetthaltige Speisen, Kohl, Birnen und diejenigen Dinge, auf welche der Individualfall sehr empfindlich ist, vermieden werden müssen.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird das Krankengut an Mucoviscidosis (Familiär congenitale cystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasien) des Kinderspitals Aarau von 1945 bis Oktober 1955 kritisch gesichtet.

1. In einer Einleitung wird historisch die Entwicklung des Krankheitsbildes vom Symptom „Steatorrhoea congenita“ bis zur „Mucoviscidosis“ dargestellt.

2. Das eigene Krankengut umfaßt aus 28 Familien 36 klinisch gesicherte Fälle plus 9 Geschwisterfälle, die anamnestisch weitgehend als Mucoviscidosis (Mc.) gesichert werden konnten, zusammen 45 Mc.

3 Fälle von Mekoniumileus	= 8,4 %
4 Fälle vorwiegend pulmonale Formen	= 11,1 %
2 Fälle vorwiegend intestinale Formen	= 5,5 %
27 Mischformen	= 75 %

3. Das *durchschnittliche Lebensalter* der 28 zwischen dem 1. Januar 1945 bis Mitte Oktober 1955 verstorbenen Kinder betrug 205 Tage, wobei die Extremwerte 3 Tage und 2 Jahre sind. Bei den 28 Gestorbenen wurde die klinische Diagnose in 24 Fällen überdies durch die Sektion erhärtet.

4. $\frac{5}{6}$ unserer Fälle begannen im 1. und 2. Lebensmonat; in nur $\frac{1}{6}$ liegt der Beginn zwischen dem 3. und 7. Lebensmonat.

5. In den Fällen mit Mekoniumileus waren bei der Sektion neben der typischen cystischen Pankreasfibrose bereits schon Bronchiektasien vorhanden.

6. Die vorwiegend pulmonalen Formen zeigten eine äußerst kurze Latenzzeit, die schwere Erkrankung von Seiten der Lungen trat bereits innerhalb der ersten und zweiten Lebenswoche auf. Beim Tode um den ersten Lebensmonat war das Pankreas z. T. noch nicht so schwer verändert, während die Lungen bereits schwerste Bronchiektasien aufwiesen, was ebenfalls darauf hinweist, daß die Erkrankung des Bronchialbaumes infolge Stauungen durch den pathologisch viskösen Schleim bereits intrauterin stattgefunden haben muß.

7. Es werden 2 vorwiegend intestinale Fälle beschrieben, die schon vom 3.—4. Lebenstag an das typische Bild mit den „penetrant“ stinkenden Faeces zeigten.
8. 75 % unserer Mc. waren Mischformen. 23 der 27 Fälle begannen mit kurzer Latenzzeit bereits innerhalb des 1. Lebensmonates; nur 4 der Mischformen haben eine Latenzzeit von 12—28 Wochen. 52 % der Mischformen begannen mit intestinalen Symptomen, 19 % mit Lungensymptomen und in 30 % begann die Erkrankung ungefähr gleichzeitig in beiden Organsystemen.
9. Im Kapitel „Symptomatologie“ werden kritisch dargestellt die Latenzperiode, die Allgemeinsymptome, die Faeces, Fermentuntersuchungen im Duodenalsaft und den Faeces, die Untersuchungen der Faeces auf Fette und Kohlehydrate, die endokrine Störung des Pankreas, die Frage der Avitaminosen bei Mc., das Eiweiß-Blutbild, das morphologische Blutbild und die klinischen Erscheinungen an den Atmungsorganen.
Die Ergebnisse unserer Untersuchungen stehen in weitgehender Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Weltliteratur.
10. Ausschlaggebend für die Sicherung der Diagnose ist die Bestimmung des Fermentgehaltes des Duodenalsaftes. Und hier wieder ergibt die Bestimmung der Lipase (mit Aktivierung) die eindeutigsten Werte. Der Lipasegehalt ist in der Regel früher und stärker herabgesetzt als der Trypsin- und Diastase-Gehalt; die Lipasewerte sind wesentlich aufschlußreicher als die Trypsinwerte.
11. Im Kapitel „Die Mucoviscidosis als familiäre Erkrankung“ wird gezeigt, daß in den 28 Familien mit 84 lebend geborenen Kindern 38 völlig gesund waren und 46 Geschwister = 54,7 % eine Mc. hatten.
Die Mc. trat in der Geschwisterreihe 1 mal in 16 Familien, 2 mal in 8 Familien, 3 mal in 2 Familien und 4 mal in 2 Familien auf.
Die Geschlechtsverteilung ist 26 Knaben zu 20 Mädchen. Der Geschlechtsindex von 1,3 ist in Anbetracht der rel. kleinen Zahl nicht signifikant, er dürfte um 1,0 herum liegen, d. h. es werden bei der Mc. ungefähr gleich oft Buben als Mädchen befallen, was gegen eine geschlechtsgebundene Vererbung spricht.
Unsere Untersuchungen haben weiterhin ergeben, daß in der *Geburtenfolge* die Mc. bei dem 1., 2., 3., 4., etc. Kinde der Familie mit ungefähr der gleichen Häufigkeit von 50 % auftritt, d. h. es besteht keine Korrelation zwischen der Erkrankungshäufigkeit und Geburtenfolge. Daraus kann mit aller Eindeutigkeit geschlossen werden, daß *peristatische* Momente bei der Entstehung der Mc. *keine Rolle spielen*.
12. Es werden die Stammbaumuntersuchungen in 25 Familien besprochen. In keiner Familie bestand weder in der 1. noch 2. noch 3. Generation eine Blutsverwandtschaft.
16 meist sehr kinderreiche Familien zeigten in 3 Generationen keine Besonderheiten, d. h. weder Polyletalität im frühen Kindesalter noch weitere Erkrankungen an Mc.

In einer Familie findet sich Polyletalität in der 2. und 3. Generation.

In 4 Stammbäumen kommen Erkrankungen von Cousins und Cousinen vor.

In 2 Stammbäumen waren auch Tanten und Onkel unserer Patienten an Mc. erkrankt; in einer der Familien sind in zwei aufeinanderfolgenden Generationen klinisch sichere Fälle auch pathologisch-anatomisch verifiziert.

Reed, Shwachman u. a. Autoren nehmen an, daß es sich bei der Mc. mit großer Wahrscheinlichkeit um ein *einfaches recessives Erbleiden mit voller Penetranz* handelt, wobei homozygote Patienten im Säuglings- und Kindesalter, d. h. meist vor dem Beginn der Fortplantungsperiode sterben und eine intracelluläre Enzymstörung das *primum movens* der Erkrankung bildet. Möglich ist natürlich auch eine *modifizierte unregelmäßig dominante Vererbung*, welcher Vererbungsmodus uns wahrscheinlicher scheint.

13. Im Kapitel „Diagnose und Differentialdiagnose“ wird zur Diagnosestellung insbesondere auf die klinische Bedeutung des „penetranten Käseerickgestankes“ der Stühle bei künstlicher und die intensiv spinat-grüne Farbe des Faeces bei Brustmilchernährung hingewiesen; fernerhin wird die präponderierende Rolle der Lipase gegenüber der Trypsinbestimmung im Duodenalsaft nochmals betont.

14. Im Kapitel „Therapie“ wird auf die ausgezeichnete Verträglichkeit der Eiweißmilch (Ursa) als Basisdiät hingewiesen, und es wird die Notwendigkeit einer quantitativ als auch qualitativ vollwertigen Nahrung und einer früh einsetzenden Substitutionstherapie mit wirksamen Pankreasfermenten (Pantozym) in großen Dosen zu jeder Mahlzeit betont.

Gegen die von den Bronchiektasien ausgehenden komplizierenden Entzündungen wird prophylaktisch die tägliche Verabreichung eines Antibiotikums mit breitem Spektrum in kleinen Dosen (z. B. Aureomycin in täglichen Dosen von 50—100 mg) empfohlen. Bei akuten bronchitischen oder pneumonischen Komplikationen muß mit der obligaten antibiotischen Therapie vorgegangen werden. Durch die Diät, Substitutions- und antibiotische Therapie wird die Streckenprognose wohl etwas gebessert. Das Leben kann um einige Monate oder Jahre verlängert werden. Es bleibt aber das Schicksal der Mucoviscidosis-Patienten immer noch äußerst deletär, da wir die aetiopathologisch im Vordergrund stehende Mucoviscidosis des Bronchialsekretes, welche die Bronchien immer stärker blockiert und damit zu einer zunehmenden Bronchiektasie mit immer größerer Gefährdung durch pulmonale Komplikationen führt, noch nicht zu beheben vermögen.

Literaturverzeichnis

- Andersen, D. H.: Amer. J. Dis. Child. 56, 344 (1938)
Andersen, D. H.: J. Pediat. 15, 763 (1939)
Andersen, D. H.: Amer. J. Dis. Child. 63, 643 (1942)
Andersen, D. H.: Amer. J. Dis. Child. 70, 100 (1945)
Andersen, D. H.: J. Pediat. 30, 564 (1947)
Andersen, D. H.: Pediatrics 3, 406 (1949)
Andersen, D. H. et Hodges, R. G.: Amer. J. Dis Child. 72, 62 (1946)
Andersen, D. H. et di Sant'Agnese, P. A.: Pediatrics 11, 207 (1953)
Anderson, C. et Freeman, M.: Arch. Dis. Child. 31, 31 (1956)
Anke: Münch. med. Wschr. 1935/2, 1787
Baumann, Th.: Beiheft Jahrb. f. Kinderhk. Heft 42 (1936)
Baumann, Th.: Klin. Wschr. 16, 1246 (1937)
Baumann, Th.: Aerzt. Monatsh. 2, 768 (1946)
Baumann, Th. et Frey, R.: Ann. Paed. 178, 356 (1952)
Benoit, W.: Endokrinologie 16, 313 (1935)
Biedermann: Mschr. Kinderhk. 46, 80 (1930)
Blackfan, K. D. et May, C. D.: J. Pediat. 13, 627 (1938)
Bodian, M.: Arch. Dis. Childh. 21, 179 (1946)
Bodian M.: Fibrocystic Disease of the Pancreas, Grune & Stratton, New York (1953)
Brody, H.: N. Y. St. J. Med. 41, 1256 (1941)
Buchanan, D. J. et Rapoport, S.: Pediatrics 9, 304 (1952)
Burghard, E.: Klin. Wschr. 1925, 2305
Davison, W. C.: Amer. J. Dis. Child. 29, 743 (1925)
Dodd, K.: J. Pediat. 9, 486 (1936)
Fanconi, G.: Abh. Kinderhk. Beiheft 21, 1 (1928)
Fanconi, G. et Botsztejn, A.: Schweiz. med. Wschr. 74, 85 (1944)
Fanconi, G., Uehlinger, E. et Knauer, C.: Wien. med. Wschr. 1936, 1
Farber, S.: Arch. Path. (Chicago) 37, 238 (1944)
Farber, S.: J. Pediat. 24, 387 (1944)
Freudenberg, E.: Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter, Berlin (1929)
Freudenberg, E.: Verh. schweiz. Naturforsch. Ges. 1944
Freudenberg, E.: Mschr. Kinderhk. 103, 161 (1955)
Garsche, R.: Z. Kinderhk. 58, 434 (1936)
Glanzmann, E.: Ann. paediat. (Basel) 166, 289 (1946)
Glanzmann, E. et Berger, H.: Ann. paediat. (Basel) 175, (1950)
Goodman, H. O. et Reed, S. C.: Amer. J. Human Genet. 4, 59 (1952)
Grob, Stockmann & Bettex
Harper, M.: Arch. Dis. Childh. 13, 45 (1938)
Hassler, A.: Ann. paediat. 172, 39 (1946)
Hess, A. F.: Amer. J. Dis. Child. 4, 205 (1912)
Hiatt, R. B. et Wilson, P. E.: Surg., Gynec. & Obst. 87, 317 (1948)
Kessler, W. R. et Andersen, D. H.: Pediatrics 8, 648 (1951)
Knauer, C.: Diss. Zürich (1935)
Landsteiner, K.: Zbl. allg. Path. path. Anat. 16, 903 (1905)

- Lavik, P. S., Mathews, L. W., Buckaloo, G. W., Lemm, F. J., Spector, S. et Friedell, H. L.: *Pediatrics* 10, 667 (1952)
- Liepmann et Hoffmann: *Z. Kinderhk.* 50, 212 (1930)
- Lowe, C. U. et May, C. D.: *Amer. J. Dis. Child.* 82, 459 (1949)
- Lowe, C. U., May, C. D. et Reed, S. C.: *Amer. J. Dis. Child.* 78, 349 (1949)
- Menton, M. L. et Middleton, T. O.: *Amer. J. Dis. Child.* 67, 355 (1944)
- de Murali, G.: *Helv. paediat. acta* 7, 70 (1952)
- Müller, W. P.: *Diss. Basel* (1944)
- Passini, F.: *Dtsch. med. Wschr.* 1919, 851
- Prader, A. et Gauthier, E.: *Helv. paediat. acta* 10, 56 (1955)
- Rauch, S., Litvak, A. M et Steiner, M.: *J. Pediat.* 14, 462 (1939)
- Rehsteiner: *Praxis* 1944, 737
- Reed, R. C.: i. Lowe et al. *Amer. J. Dis. Child.* 78, 348 (1949)
- Riniker, P.: *Ann. paediat. (Basel)* 166, 314 (1946)
- di Sant'Agnes, P. A.: *Pediatrics* 12, 179 (1953)
- di Sant'Agnes, P. A.: *Pediatrics* 15, 683 (1955)
- Schäfer, H. et Werner, E.: *Mschr. Kinderhk.* 98, 289 (1950)
- Schultze-Jena, B. S.: *Mschr. Kinderhk.* 103, 165 (1955)
- Shwachman, H.: *Pediatrics* 7, 153 (1951)
- Shwachman, H., Crocker A. C., Foley, G. E. et Patterson, P. R.: *New. Engl. J. Med.* 241, 185 (1949)
- Shwachman, H., Patterson, P. R. et Farber, S.: *Amer. Pediatric Society, French Lick, Ind.* (May 6, 1950)
- Shwachman, H., Patterson, P. R. et Laguna, J.: *Pediatrics* 4, 22 (1949)
- Shwachman, H., Leubner, H. et Catzel, P.: *Advanc. Pediat.* 7, 249 (1955)
- Shwachman, H., Silverman, B. K., Patterson, P. R. et Zheutlin, L. J.: *J. Amer. med. Ass.* 149, 1101 (1952)
- Siewe, S.: *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 173, 339 (1932)
- Soecknick et Thoenes: *Jb. Kinderhk.* 115, 315 (1927)
- Stroe, S., Stroe, M. et Thédoini, P.: *Nourisson* 17, 193 (1929)
- Tiling, W.: *Arch. Kinderhk.* 106, 9 (1935)
- Werthemann, A., Grogg, E. et Frey, W.: *Virchows Archiv* 321, 411 (1952)
- Wissler, H. et Zollinger, H. U.: *Helv. paediat. Acta* 1, Suppl. 1 (1945)
- Zuelzer, W. W. et Newton, W. A. jr.: *Pediatrics* 4, 53 (1949)

